(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7703220号
(P7703220)

(45)発行日　令和7年7月7日(2025.7.7)

(24)登録日　令和7年6月27日(2025.6.27)

(51)国際特許分類

		FI	
Ａ６１Ｋ	*31/192 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/192
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20
Ａ６１Ｋ	*31/167 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/167
Ａ６１Ｋ	*47/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04
Ａ６１Ｋ	*47/14 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14

請求項の数　8　（全54頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-577292(P2021-577292)
(86)(22)出願日　令和2年6月24日(2020.6.24)
(65)公表番号　特表2022-540348(P2022-540348A)
(43)公表日　令和4年9月15日(2022.9.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/039321
(87)国際公開番号　WO2020/263947
(87)国際公開日　令和2年12月30日(2020.12.30)
審査請求日　令和5年6月21日(2023.6.21)
(31)優先権主張番号　62/867,683
(32)優先日　令和1年6月27日(2019.6.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　517249244
ヘイリオン ユーエス ホールディングス エルエルシー
Ｈａｌｅｏｎ ＵＳ Ｈｏｌｄｉｎｇｓ ＬＬＣ
アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミントン、リトル、フォールズ、ドライブ、２５１
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　アンドリューズ，クリスティーン，ドラムヘラー
アメリカ合衆国 ２３２２０ バージニア州，リッチモンド，シャーウッド アベニュー １２１１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規なイブプロフェン及びアセトアミノフェン組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

活性医薬成分である、イブプロフェン及びアセトアミノフェンを含む、錠剤化に適した経口医薬組成物であって、イブプロフェンが100～300mgの量で存在し、アセトアミノフェンが150～600mgの量で存在し、イブプロフェンとアセトアミノフェンとの比が重量で1:3～1:1であり、

組成物が粒内及び粒外構成成分をさらに含み、粒内構成成分が、活性成分、唯一の粒内結合剤としての、アルファ化デンプン及びヒプロメロース、粒内崩壊剤及び粒内流動促進剤を含み、粒外構成成分が、粒外崩壊剤、粒外流動促進剤及び粒外滑沢剤を含み、

前記組成物が未加工デンプンを本質的に含まず、アルファ化デンプンが、組成物の8重量%～25重量%の量で存在する、経口医薬組成物。

【請求項２】

ヒプロメロースが、組成物に対して1重量%～2重量%の量で存在する、請求項1に記載の経口医薬組成物。

【請求項３】

アルファ化デンプンが、第1の結合剤として8～15重量%の範囲の量で存在し、ヒプロメロースが、第2の結合剤として組成物の1重量%～2重量%の量で存在する、請求項1に記載の経口医薬組成物。

【請求項４】

アルファ化デンプンとヒプロメロースとの重量比が約7:1～約12:1であり、ここで、用

語「約」は、成分の量のプラス又はマイナス5%の範囲である、請求項1から3のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。
【請求項５】
粒内崩壊剤、粒外崩壊剤、又はその両方がスーパー崩壊剤を含み、スーパー崩壊剤が、改質セルロース、カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩、デンプングリコール酸ナトリウム及び架橋ポリビニルピロリドンの少なくとも1つである、請求項1から4のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。
【請求項６】
スーパー崩壊剤が、粒内及び粒外の両方に存在する、請求項5に記載の経口医薬組成物。
【請求項７】
スーパー崩壊剤が、架橋カルボキシメチルセルロースである、請求項5又は6に記載の経口医薬組成物。
【請求項８】
スーパー崩壊剤が、組成物の0.5重量%～5重量%の量で粒内に存在し、かつ、組成物の0.5重量%～5重量%の量で粒外に存在する、請求項6又は7に記載の経口医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、新規なイブプロフェン及びアセトアミノフェン組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
イブプロフェン(IBU)及びアセトアミノフェン(APAP)は、米国でも世界的にも最も広く使用されている鎮痛/解熱薬の1つである。大人及び子供における軽い疼痛及び熱のための非処方処置としてのそれらの有効性及び安全性は十分に確立されている(例えば、Dickman A.,“Choosing over-the-counter analgesics,”Pharm J. 2008;281:631；Perrott DA, et al.,“Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis,”Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:521-526；Goldman RD et al.,“Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children,”Ann Pharmacother. 2004;38:146-150；及びPierce CA and Voss B.,“Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review,” Ann Pharacother. 2010;44:489-506を参照)。
【０００３】
プロピオン酸誘導体非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)であるイブプロフェンは、その鎮痛、抗炎症、及び解熱効果のために、疼痛、損傷、及び病気の処置において使用されてきた。それは、例えば、関節炎、スポーツ損傷、軟部組織外傷、月経困難、片頭痛、緊張性頭痛、及び歯痛のために服用される。イブプロフェンは、最も幅広く研究され、広く使用されている薬物の1つである。イブプロフェンは、世界中で少なくとも100の国において1億人を超える患者を処置するために使用されてきたと推定されている。N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドである又は本明細書でAPAPと称されるアセトアミノフェンは、1893年にVan Meringによって医薬において初めて使用されたが、店頭市場における鎮痛用途のためにアスピリンの効果的な代替物として普及したのは、1949年になってからである。
【０００４】
しかし、一般用(OTC)鎮痛薬を服用する多くの患者にとって、単一の鎮痛又は解熱剤を用いて疼痛又は熱の完全な緩和を達成するのが難しいことがある。残念なことに、IBUについては400mgを超える、APAPについてはl000mgを超えるさらなる単回用量増加(すなわち、最大推奨単回用量OTC強度)は、あるとしてもほとんど追加の治療利益をもたらさないが、有害事象(AE)のより高いリスクを招き得る。
【０００５】

異なる作用機序を有する異なる手順、技術及び/又は薬を使用して、十分な疼痛管理を達成する方法である多様式鎮痛法(multimodal analgesia)の概念は、初めは手術後の回復を改善するために1990年代に生まれた。この戦略は、徐々により当たり前になり、患者の満足改善及び入院期間の短縮と関連付けられている。

【０００６】

OTC鎮痛薬環境において、この同じ概念を運用可能にすることは、単一のOTC鎮痛薬で達成されるものと比較して、良好な疼痛管理につながり得ることは当然であり、解熱についても同様である。

【０００７】

IBU及びAPAPは、異なる機序により作用する2種のそのような薬剤である。IBUは、シクロオキシゲナーゼ(COX)-1及びCOX-2イソ酵素を阻害する非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)であり、末梢及び中枢神経系の両方において炎症促進性プロスタノイドのその後の合成を遮断し、APAPは、中枢神経系においてCOX酵素イソ型のサブクラスの阻害を通して作用すると考えられている(Tanner T et al., “The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol,” BMC Clin Pharmacol. 2010;10:10)。APAPの他の提案されている作用機序は、脳から下降する中枢性セロトニン作動性疼痛阻害経路の活性化、及びサブスタンスP又はN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)によって媒介されるL-アルギニン一酸化窒素経路の阻害を含む。加えて、アセトアミノフェン代謝産物を介するカンナビノイド受容体に対する効果も提案されている(Anderson BJ, “Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action,” Paediatr Anaesth. 2008;18:915-921)。特定の組合せが、いずれかの薬剤単独よりも優れた効果を有するかどうかの調査がなされてきた(Mehlisch DR, “The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain,” J Am Dent Assoc. 2002;133:861-871; Beaver WT, “Combination analgesics,” Am J Med. 1984;77:38-53)。

【０００８】

IBU及びAPAPは代謝経路を共有しておらず、このことは薬物-薬物相互作用の可能性を減らす (Tanner T et al., “The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol,” BMC Clin Pharmacol. 2010;10:10；Wright CE et al., “Ibuprofen and acetaminophen kinetics when taken concurrently,” Clin Pharmacol Ther. 1983;34:707-710))。以前の薬物動態研究は、IBUとAPAPの薬物-薬物相互作用の欠如を実証している。IBU及びAPAPはまた、異なる副作用プロファイルを有する。より高い用量及びより長い処置持続時間において、IBU及び他のNSAIDは、胃腸、心血管、及び腎臓副作用の可能性と関連しているが、APAP過剰用量は肝毒性と関連している。したがって、IBU及びAPAPを含有する組合せ製品は、両方の薬剤のより低い用量の使用を可能にし、どちらかの薬物のより高い用量と関連する安全性の懸念、例えば胃腸出血又は肝毒性を低減し (Moore N and Scheiman JM, “Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics,” Postgrad Med. 2018;130:188-199)、同時に、望ましい安全性プロファイルを有する、より便利な非処方鎮痛薬/解熱薬の満たされていない要求を満たす。

【０００９】

術後歯痛におけるIBU 200mgとAPAP 500mgの固定用量組合せ剤(fixed dose combination)(FDC)についての以前の試験は、FDCが、新たに出現する安全性の懸念なしに、APAP 1000mg単独に対して有意に良好な鎮痛及びIBU 400mg単独より数値的に良好な鎮痛をもたらすことを見出した(Mehlisch DR et al., "Comparison of the analgesic efficacy of concurrent ibuprofen and paracetamol with ibuprofen or paracetamol alone in the management of moderate to severe acute postoperative dental pain in adolescents and adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, two-center, modified factorial study," Clin Ther. 2010;32:882-895；Mehlisch DR et al., “A single-tablet fixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe

postoperative dental pain in adult and adolescent patients: a multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, factorial study," Clin Ther. 2010;32:1033-1049；及びDoherty M et al., A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain," Ann Rheum Dis. 2011;70:1534-1541を参照)。

【００１０】

さらに、IBU及びAPAPのある特定の組合せは、熱の低下について調査されている (Malya RR, "Does combination treatment with ibuprofen and acetaminophen improve fever control?," Ann Emerg Med. 2013;61:569-570；Paul IM et al., "Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children," Clin Ther. 2010;32:2433-2440；Purssell E., "Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone," Arch Dis Child. 2011;96:1175-1179)。

【００１１】

WO2007/034135(Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd)は、200mgイブプロフェン及び500mgパラセタモール(アセトアミノフェン)を含む固定用量組合せ製品を開示している。そのような製品は、Reckitt BenckiserによってNuromol(登録商標)として、片頭痛、頭痛、腰痛、生理痛、歯痛、リウマチ及び筋肉痛、重篤でない関節炎の疼痛、風邪及びインフルエンザ症状、咽喉炎並びに熱と関連する軽度～中等度の疼痛の一時的緩和のために販売されている。投与レジメンは、投与の間を少なくとも6時間空け、任意の24時間の期間において最大6つの錠剤まで(3000mgパラセタモール、1200mgイブプロフェン)の、1日当たり最大3回、1つ又は2つの錠剤の服用である。錠剤は、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース(microcrystalline cellulose)、コロイド状無水シリカ、ステアリン酸マグネシウム、及びステアリン酸を、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、タルク、マクロゴール、ケイ酸アルミニウムカリウム(E555)、及びポリソルベートを含むフィルムコーティングと共に含むことが示されている。

【００１２】

米国特許第10,532,036(Atkinson)は、約125mg～約150mgイブプロフェン及び約475mg～約500mgパラセタモールを含む、疼痛の処置のための固定用量組合せ医薬品を開示している。単回治療用量におけるパラセタモール:イブプロフェンの比は約50:15である。

【００１３】

米国特許出願公開第2019/0350883(Chau)は、固体剤形、例えば約1000mgのアセトアミノフェン及び400mgのイブプロフェンを含有する単一錠剤又は約650mgのアセトアミノフェン及び約400mgのイブプロフェンを含有する単一錠剤を記載している。

【００１４】

さらに、固体投与製品を正確に製剤化及び/又は製造するために、ある特定の加工ステップが利用される。「湿式造粒」法は、化合物、例えば活性医薬成分(「API」)の流動特性が不十分であり、乾燥ブレンドとして製剤化された場合に内容物の均一性の問題を招く場合に使用され得る。湿式造粒は、改善された流動性、内容物の均一性及びより均一な粒子サイズを含む、粉末ブレンドの加工特性を改善するために一般的に使用される。湿式造粒は、固体剤形の流動、圧縮性、バイオアベイラビリティ、均質性、静電特性、及び安定性を改善するために使用される。造粒は、粉末混合物の流動及び錠剤の機械的特性を改善するために必要とされることが多い。顆粒は、通常、液体(バインダー(binder)又は溶媒溶液)を添加することによって得られる。造粒液の量が多いほど、粒子サイズ範囲が狭くなり、粗く、硬い顆粒が生産され、すなわち、微細な顆粒粒子の割合が減る。顆粒の粒子サイズは、造粒液の量及び供給速度によって決定される。

【００１５】

湿式造粒法は、化合物、例えば活性医薬成分(「API」)の流動特性が不十分であり、乾燥ブレンドとして製剤化された場合に内容物の均一性の問題を招く場合に使用され得る。湿式造粒は、改善された流動性、内容物の均一性及びより均一な粒子サイズを含む、粉末ブレンドの加工特性を改善するために一般的に使用される。湿式造粒における水及び熱の使用は、化学的分解又は物理的形態変換を引き起こし得る。

【００１６】

顆粒の加工において直面する可変要素は、重大な打錠障害につながり得る。形成される顆粒の特性は、造粒溶液の粘度、造粒溶液の添加速度、使用されるミキサーの種類及び混合方法の持続時間並びに乾式及び湿式ブレンド速度の影響を受け得る。上の可変要素は、得られる顆粒の密度及び粒子サイズを変える可能性があり、充填重量及び圧縮の性質に対して大きな影響を有し得る。

【発明の概要】

【００１７】

本発明は、商業的に実行可能なイブプロフェン及びアセトアミノフェン錠剤の新規な組成物、錠剤配合物、処置の方法及び大規模な製造の方法を提供する。開示される配合物、処置の方法及び製造の方法から生じる独特の特徴及び相乗効果は、最適な鎮痛、安全性プロファイル及び大規模な製造の可能性を有する製品を実証する。本明細書に記載の本発明は、驚くべきことに、新規なイブプロフェン及びアセトアミノフェン錠剤の大規模商業的バッチのための独特の配合物及び製造の方法を示す。特に、当技術分野における教示と対照的に、開示されるマルチステップ混合、湿式造粒ステップにおける水及び加熱プロセスの使用は、予想される化学的分解又は物理的形態変換を引き起こさなかった。

【００１８】

さらなる態様では、本発明は、活性成分である、イブプロフェンを100mg～300mgの量、及びアセトアミノフェンを150mg～600mgの量含み、イブプロフェンとアセトアミノフェンとの比が重量で1:3～1:1である、圧縮錠剤化に適した経口医薬組成物であって、

組成物が粒内及び粒外構成成分を含み、粒内構成成分が、活性成分；アルファ化デンプン、セルロース、例えば結晶セルロース及びヒプロメロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、ロウ、天然及び合成ゴム、合成ポリマー、並びにその混合物からなる群から選択される結合剤(binding agent)；崩壊剤；及び流動促進剤を含み、粒外構成成分が、崩壊剤、流動促進剤及び滑沢剤を含む、経口医薬組成物を提供する。

【００１９】

別の態様では、本発明は、活性成分である、イブプロフェン及びアセトアミノフェンを含む、錠剤化に適した経口医薬組成物であって、

イブプロフェンが100～300mgの量で存在し、アセトアミノフェンが150～600mgの量で存在し、イブプロフェンとアセトアミノフェンとの比が重量で1:3～1:1 (例えば、1:2)であり、

組成物が粒内及び粒外構成成分をさらに含み、粒内構成成分が、活性成分、結合剤、崩壊剤及び流動促進剤を含み、粒外構成成分が、崩壊剤、流動促進剤及び滑沢剤を含み、

前記組成物が未加工デンプンを本質的に含まない、経口医薬組成物を提供する。

【００２０】

「本質的に含まない」とは、組成物に基づいて、約1%以下、好ましくは約0.5%以下、また最も好ましくは0%であることを意味する。

【００２１】

さらなる態様では、本発明は、疼痛及び/又は炎症を緩和するために、それを必要とする哺乳動物対象を処置する方法であって、対象に、活性成分である250mgの量のイブプロフェン及び500mgの量のアセトアミノフェンを含む医薬組成物を経口投与するステップを含み、

前記組成物が粒内及び粒外構成成分をさらに含み、粒内構成成分が、活性成分、結合剤、崩壊剤及び流動促進剤を含み、粒外構成成分が、崩壊剤、流動促進剤及び滑沢剤を含み、組成物が未加工デンプンを本質的に含まず、

前記組成物が、単回又は分割用量で投与され、
前記投与が、対象が疼痛及び/又は炎症の緩和を達成するまで8時間の間隔で任意で繰り返される、方法を提供する。

【００２２】

好ましい態様では、本発明は、組成物が分割用量で投与され、分割用量はそれぞれ125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む2つの錠剤からなる方法を含む。

【００２３】

本発明の方法では750mgの合計1日イブプロフェン用量及び1500mgの合計1日アセトアミノフェン用量も企図され、これらは両方とも薬剤の現在承認されているOTC最大1日用量(それぞれ1200mg及び4000mg)よりはるかに低い。

【００２４】

さらなる態様では、本発明は、それを必要とする哺乳動物対象において熱を低下させる方法であって、対象に、活性成分である250mgの量のイブプロフェン及び500mgの量のアセトアミノフェンを含む経口医薬組成物を単回又は分割用量で投与するステップを含み、前記投与が、対象が熱の低下を達成するまで任意で繰り返される、方法を含む。

【００２５】

さらなる態様では、組成物が粒内及び粒外構成成分を含み、粒内構成成分が、活性成分、結合剤、崩壊剤及び流動促進剤を含み、粒外構成成分が、崩壊剤、流動促進剤及び滑沢剤を含み、組成物が未加工デンプンを本質的に含まない。

【００２６】

一態様では、解熱組成物は、それぞれ125mgの量のイブプロフェン及び250mgの量のアセトアミノフェンを含む分割用量で経口投与される。

【００２７】

なおさらなる態様では、本発明は、組成物が分割用量で投与される方法であって、分割用量がそれぞれ125mgの量のイブプロフェン及び250mgの量のアセトアミノフェンを含む2つの錠剤からなる方法を含む。

【００２８】

本発明では、本発明の錠剤を作製する方法も企図される。

【００２９】

実施形態は以下の図を参照して記載され、図中、同様の数字は、図全体を通して同様の要素を表す。

【図面の簡単な説明】

【００３０】

【図１Ａ－１Ｂ】図１Ａ及び１Ｂは、それぞれプロトタイプA～C及びD～Fから調製された粉砕された造粒物の粒子サイズ分布(PSD)を表す棒グラフであり、例外としてAは粉砕しなかった(実施例2)。

【図２】図２は、プロトタイプ配合物A～Fの累積質量分布を示すグラフである(実施例2)。

【図３Ａ－３Ｂ】図３Ａ及び３Ｂは、それぞれプロトタイプA～C及びD～Fの圧縮プロファイルを表す(実施例2) 。

【図４】図４は、実施例3の例示的なイブプロフェン125mg/アセトアミノフェン250mg錠剤の製造プロセスのフローチャートである。

【図５】図５は、IBU 200mgとAPAP 500mg、IBU 250mgとAPAP 500mg、IBU 300mgとAPAP 500mgの固定用量組合せ剤(FDC)、IBU 400mg、及びプラセボを用いた試験1の経時的な疼痛緩和の経過をまとめている(実施例4a)。

【図６】図６は、単回投与試験2からのSPID$[11]_{0\sim8}$スコアを示す(実施例4b)。

【図７Ａ】図７Ａは、意味のある緩和までの時間のカプランマイヤー推定値を示す。

【図７Ｂ】図７Ｂは、試験2からの疼痛緩和の持続時間のカプランマイヤー推定値を示す(実施例4c)。

【図８】図８は、複数回投与試験3からの経時的な数値疼痛強度差スコアを示す(実施例4c)。

【図９】図９は、FDC(IBU 250mg/APAP 500mg)、IBU 250mg、APAP 500mg、又はプラセボによる処置後の各試験群の平均口腔温度を示す(実施例5)。
【図１０】図１０は、最小二乗平均差に基づく処置差(1番目の処置-2番目の処置)及び95%信頼区間として算出される、0～8時間にわたるベースラインからの温度差の時間荷重和を表す(プラセボに対し[a]P=.002、プラセボに対し[b]P〈.05)(実施例5)。
【図１１】図１１は、FDC IBU 250mg/APAP 500mgの全般評価を表す。[a] プラセボに対してP〈.05(連続変数として分析する場合のANCOVAモデルより(処置群の項並びに共変量として最初のRSE全量投与から無作為化までの時間及びベースライン温度を用いる))、及び [b] プラセボに対してP=.05(カテゴリー変数として分析する場合のカイ二乗検定による)。結果はパーセンテージとして提示される(実施例5)。
【発明を実施するための形態】
【００３１】
出願人は驚くべきことに、効果的な疼痛処置、有害事象の最小化、分解物及び夾雑物の最小化、並びに特に商業的大規模バッチ製造における製造に関連する問題の最小化のいずれも相乗的にもたらすイブプロフェン及びAPAPの組成物を発見した。
【００３２】
さらに、分割用量で適切に送達される(例えば、それぞれ125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む2つの錠剤として)250mgの投薬量のイブプロフェン及び500mgの投薬量のアセトアミノフェンを含む本明細書に記載の組成物は、同じ用量のイブプロフェン及びアセトアミノフェン単独より長く続く解熱のより早い開始を提供する効果的な解熱処置をもたらすことが見出された。特に、組成物は、イブプロフェン及びアセトアミノフェン単独では見られない、プラセボと比べて、投与後0～2時間の期間で統計的に有意な熱の低下をもたらすことが実証された。加えて、イブプロフェン250mg及びアセトアミノフェン500mgの同時投与は、0～8時間にわたりプラセボより有意に良好に熱を低下させることが見出され、その組合せは、この期間にわたり個々の活性物質より数値的に良好であった。
【００３３】
本発明の錠剤は、コーティングされていなくてもコーティングされていてもよい。コーティングされた錠剤は、研磨されていても研磨されていなくてもよい。開示される本発明のための錠剤の最も好ましい形態は、フィルムコーティングされ、研磨されている。
【００３４】
本発明の一態様は、顆粒、すなわち、適切な手段、例えば、顆粒を形成するための水性又は非水性造粒によって適合させ、前処理された物質である。本明細書における目的のために、顆粒の構成成分は、「粒内」又は「粒内構成成分」と称されるが、顆粒の外にあり、好ましく顆粒と混合される構成成分は、「粒外」又は「粒外構成成分」と称される。顆粒は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、結合剤、崩壊剤及び流動促進剤を含む。粒内構成成分は、これらに限定されないが、加工助剤、希釈剤若しくは充填剤、着色料、染料、甘味剤又はその混合物を含む1種以上の追加の成分を含み得る。顆粒は、1種以上の適切な粒外構成成分と任意で組み合わされ(好ましくは混合又はブレンドされ)、医薬組成物を形成し得る。
【００３５】
本発明の組成物は、好ましくは飲込み錠剤の形態、すなわち、咀嚼することも、他の方法で口内に分散させることもなく、投与前に水中で溶解することも懸濁することもなく、丸飲みされることが意図された錠剤である。
【００３６】
本明細書で使用される用語「錠剤」は、任意の形状の錠剤を含み、カプセル形状を有する錠剤であるカプレットを含む。適切には、本発明による錠剤は、80～200Nの硬度、約30～約240秒の崩壊時間、及び500回転後の約1.0%未満の摩損度値を有する。
【００３７】
本発明による錠剤はイブプロフェンを含む。本明細書で言及されるイブプロフェンは、

2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸、又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブプロフェンのナトリウム、アルギニン、リシン、又はヒスチジン塩である。開示される本発明のためのイブプロフェンの最も好ましい形態は、遊離酸形態である。適切には、イブプロフェンは、錠剤の15重量%～30重量%、例えば錠剤の20重量%～28重量%の範囲の量で、本発明による錠剤に存在する。一部の実施形態では、本発明の錠剤は、錠剤当たり100mg～150mg、例えば110mg～140mg、例えば約125mgの量でイブプロフェンを含む。代替の実施形態では、イブプロフェンは、例えば250mgの量で存在し得る。

【００３８】

本発明による錠剤はアセトアミノフェンを含む。本明細書で言及されるアセトアミノフェンは、その任意の薬学的に許容される異性体、エステル、多形又は塩を含む。適切には、アセトアミノフェンは、錠剤の40重量%～60重量%、例えば錠剤の45重量%～55重量%の範囲の量で、本発明による錠剤に存在する。一実施形態では、アセトアミノフェンは、200mg～300mg、例えば230mg～270mg、例えば約250mgの量で存在する。代替の実施形態では、アセトアミノフェンは、例えば500mgの量で存在し得る。

【００３９】

適切には、イブプロフェンとアセトアミノフェンとの比は、1:3～1:1.5の範囲、例えば約1:2である。

【００４０】

本明細書で列挙される全ての量は、イブプロフェン遊離酸又はアセトアミノフェンに関する。薬学的に許容される塩若しくはエステル又は他の誘導体は、場合によって、遊離イブプロフェン又はアセトアミノフェンについて本明細書で列挙される用量と同等の用量調整量で使用され得る。

【００４１】

1種以上の非薬学的活性賦形剤を本発明の組成物に含めることも企図される。それらは、これらに限定されないが、制御放出剤、希釈剤、バインダー、崩壊剤、表面活性剤、流動促進剤、滑沢剤、着色料、コーティング物質、界面活性剤及び最終固体投与製品に様々な特性を付与する多くの他の原料を含む。

【００４２】

本発明による錠剤は結合剤を含む。結合剤又はバインダーは、凝集性を粉末状物質に付与する薬剤である。結合剤は凝集性を錠剤配合物に付与し、これは錠剤が圧縮後に無傷のままであることを確実にし、所望の硬度及びサイズの顆粒の配合物による自由流動性を改善する。本発明で使用される適切な結合剤は、アルファ化デンプン、セルロース、例えば結晶セルロース及びヒプロメロース、ゼラチン、糖(スクロース、グルコース、デキストロース、ラクトース及びソルビトールを含む)、ポリエチレングリコール、ロウ、天然及び合成ゴム、例えばアカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、並びに合成ポリマー、例えばポリメタクリレート及びポリビニルピロリドン、並びにその混合物からなるリストから選択される。

【００４３】

予想外に、錠剤バインダーとしてのその普及した使用にもかかわらず、未加工デンプン、例えばコーン(トウモロコシ)デンプンは、不良な圧縮性を有する過度に微細な顆粒をもたらし、したがって、本組成物におけるバインダーとしての使用に不適切であることがわかった。比較すると、アルファ化デンプンを含む又はそれから本質的になる(任意でセルロース、例えばヒプロメロースを含む)結合剤の選択により、未加工デンプンを使用しては達成できなかった、造粒性能、圧縮ブレンド性能及び錠剤強度を含む望ましい特性を有するイブプロフェン及びアセトアミノフェン含有顆粒がもたらされることがここで見出され、この発明の態様である。

【００４４】

当業者によって理解される通り、用語「未加工デンプン」(代替的に当技術分野で「一般的」又は「通常の」又は「天然の」デンプンと称される)は、コーン(トウモロコシ)穀粒又は他の天然供給源、例えばジャガイモ若しくはコメから、一般的に湿式粉砕及び乾燥のプ

ロセスによって、化学的改質なしに誘導される炭水化物(一般的に直鎖状アミロース及び分岐状アミロペクチンで構成される)を指す(“Corn Starch”、Corn Refiners Associationより出版、第11版、2006年を参照)。冷水に不溶性であるそのような未加工デンプンは、典型的には、温水を使用してペーストの形態で調製される。

【００４５】

比較すると、アルファ化デンプンは、天然供給源、例えばコーン(トウモロコシ)デンプン、ジャガイモ又はコメから誘導されているが、水の存在下で顆粒の全て又は一部が破裂するように化学的及び/又は機械的加工された、すなわち、生成物が糊化され、その後乾燥されたデンプンである。適切なアルファ化物の例は、約22～28%のアミロースの範囲及び残りを構成するアミロペクチンを有するデントコーン(通常のコーン)から生産されるものである。一部の種類のアルファ化デンプンは、それらの特性を圧縮可能及び流動可能にするためにさらに改質され得る(米国薬局方37-NF32)。

【００４６】

完全アルファ化デンプンは、冷水において可溶性であり、湿式造粒適用のために加熱したデンプンペーストを調製する必要を排除し、事前可溶化ステップを排除することによって、デンプンを他の活性物質及び賦形剤と共に直接造粒装置に添加することができ、次いで水が造粒液として使用され得ることを特徴とする。

【００４７】

部分アルファ化デンプン(PPS)は、可溶性(糊化された)及び不溶性画分を含有する。ほとんどの場合、不溶性画分は無傷なデンプン粒を含む(Pharmaceutical Excipients - Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry, edited by OMY Koo, John Wiley & Sons, 2016; C. Cunningham, C, “Starch Contrasts,” Colorconを参照)。

【００４８】

本明細書において有用なアルファ化デンプンの適切な例は、少なくとも50%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは約90%以上の冷水可溶性(すなわち約25℃で)を有する。

【００４９】

市販の完全又は部分アルファ化デンプン賦形剤は、Unipure WG 220(Ingredion)、National Starch 1551、Ingredion WG220、Colorcon Starch 1500、Roquette Lycatab PGS、及びSeppic PC-10 Starchを含む。

【００５０】

本発明の組成物において完全アルファ化デンプン、例えばUnipure WG 220(Ingredion)を使用することが好ましい。

【００５１】

本発明の組成物は、未加工デンプン(例えばコーン又はトウモロコシデンプン)が組成物にその調製の過程において賦形剤として提供されないという点で「未加工デンプンを本質的に含まない」。したがって、本発明の組成物は、好ましくは、完全又は部分アルファ化デンプン賦形剤の内因性構成成分として残る任意の量の未加工デンプン以外の未加工デンプンを欠く、又は1%以下有する。

【００５２】

本発明の一実施形態では、結合剤は、任意でセルロース、例えばヒプロメロースと共に、アルファ化デンプンを含む、又はそれから本質的になる。

【００５３】

一実施形態では、アルファ化デンプン(任意でヒプロメロースを含む)は、唯一の結合剤である。

【００５４】

一般的に、結合剤は、錠剤の約1重量%～約25重量%の量で存在する。結合剤は、粒内構成成分として存在するが、適度の量の結合剤、例えば追加で、粒内結合剤の約5重量%～10重量%まで粒外にも存在してよいことが認識される。典型的には、本発明の錠剤内に存在

する場合、アルファ化デンプンは、錠剤の約4重量%～25重量%、典型的には約5重量%～20重量%、例えば約8重量%～15重量%の量で粒内に存在する。

【００５５】

ヒプロメロース(当技術分野でヒドロキシプロピルメチルセルロース又はHPMCとも称される)は、セルロースのメチル及びヒドロキシプロピル混合エーテルである。適切には、本発明で使用されるヒプロメロースは、乾燥量基準で、下記の限界に従うメトキシ及びヒドロキシプロポキシ基を含む:

【００５６】

置換度タイプ	メトキシ(%)		ヒドロキシプロポキシ(%)	
	最小	最大	最小	最大
2910	28.0	30.0	7.0	12.0

【００５７】

さらに、本明細書で使用されるヒプロメロースは、当技術分野で使用される標準粘度法(例えばUbbelhode粘度計を使用して、例えば、2%溶液を用いて20℃で測定される)によって決定される、適切には2～70mPa・s、例えば3～25mPa・s、例えば10～20mPa・sの範囲の低い公称粘度を有する。適切には、ヒプロメロースは、20,000～100,000、例えば30,000～70,000の範囲、例えば約52,000の重量平均分子量を含む。

【００５８】

適切な市販グレードのヒプロメロースの例は、Ashland Inc、Covington、KY USAから入手可能なヒプロメロース「E」型、例えばE3、E5、E15、E50として知られているものであり、以下の特性を有する:

【００５９】

グレード	重量平均分子量	溶液濃度	公称粘度 (mPa･s)
E3 Pharm	20,000	2%	2.4-3.6
E5 Pharm	34,500	2%	4.0-6.0
E6 Pharm	40,000	2%	4.8-7.2
E15 PH PRM	52,000	2%	12-18
E50 PH PRM	91,000	2%	40-60

【００６０】

典型的には、本発明の錠剤内に存在する場合、ヒプロメロースは、錠剤の2.5重量%以下、例えば錠剤の約1重量%～約2重量%の量で粒内に存在する。

【００６１】

一実施形態では、本発明の錠剤は、第1の結合剤及び第2の結合剤を含む。適切には、アルファ化デンプンは第1の結合剤であり、ヒプロメロースは第2の結合剤である。有利には、第2の結合剤としての少量のヒプロメロース(アルファ化デンプンと比べて)の組込みは、錠剤の硬度に対してわずかなものであるが良い影響を有する。適切には、アルファ化デンプン:ヒプロメロースの重量比は、約7:1～約12:1、例えば7:1～11:1、例えば約10:1である。一実施形態では、アルファ化デンプンは、第1の結合剤として錠剤の約8重量%～約15重量%の範囲の量で存在し、ヒプロメロースは、第2の結合剤として錠剤の約1重量%～約2重量%の範囲の量で存在する。

【００６２】

バインダーとして使用されているが、アルファ化デンプンは、本発明の組成物における

崩壊剤としても働き得ることが認識される。

【００６３】

本発明による錠剤は、崩壊剤として機能する構成成分、例えば1種以上の崩壊剤を含む。崩壊剤(disintegrant)又は崩壊剤(disintegrating agent)は、投与後の錠剤の破壊又は崩壊を容易にするために錠剤配合物に添加される、物質又は物質の混合物若しくは組合せである。崩壊剤として働く物質は、デンプン、クレー、セルロース、アライン(align)、ゴム及び架橋ポリマーとして化学的に分類されている。適切な崩壊剤は、非スーパー崩壊剤、スーパー崩壊剤又はその両方の組合せを含む。本発明において使用される適切な非スーパー崩壊剤は、アルファ化デンプン、結晶セルロース又は粉末状セルロースから選択される。一実施形態では、非スーパー崩壊剤はアルファ化デンプンである。一部の賦形剤は、所与の医薬配合物において1つより多くの役割を果たし得ることが、当技術分野で認識されている。例えば、ある特定の賦形剤、例えばアルファ化デンプン及び結晶セルロース(これより前において結合剤として規定されている)は、バインダー及び崩壊剤の両方として機能する。したがって、同じ賦形剤が結合剤及び崩壊剤の両方として作用し得ることが理解される。そのような場合、結合剤に加えて崩壊剤を含めることは、完全に任意である。同様に、そのような場合、崩壊剤に加えて結合剤を含めることは、完全に任意である。

【００６４】

適切には、非スーパー崩壊剤は、錠剤の約4重量%～約25重量%、例えば5重量%～20重量%、例えば8重量%～15重量%の範囲の量で、粒内若しくは粒外又は両方に存在する。

【００６５】

「スーパー崩壊剤」は、従来の崩壊剤と比較して少ない量で医薬調製物において一般的に使用され得る崩壊剤の種類を表す。スーパー崩壊剤の例としては、改質セルロース、例えば、クロスカルメロース、カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩;デンプングリコール酸ナトリウム及び架橋ポリビニルピロリドンが挙げられる。一実施形態では、崩壊剤は、クロスカルメロースであるスーパー崩壊剤を含む。スーパー崩壊剤は、粒内、粒外、又は粒内及び粒外の両方に存在し得る。一実施形態では、スーパー崩壊剤は、粒内及び粒外の両方に存在する。適切には、スーパー崩壊剤は、粒内、粒外、又は粒内及び粒外の両方に、錠剤の約0.5重量%～約5重量%、例えば約1.5重量%～約3.5重量%の量で存在する。適切には、粒内及び粒外に存在するスーパー崩壊剤の合わせた量は、錠剤の約1重量%～約10重量%、例えば約3重量%～約7重量%である。

【００６６】

本発明による錠剤は流動促進剤を含む。流動促進剤は、粉末混合物の流動特性を改善する物質である。流動促進剤の例としては、これらに限定されないが、二酸化ケイ素(例えばコロイド状二酸化ケイ素)、タルク又はその混合物が挙げられる。開示される本発明のための最も好ましい流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。適切には、流動促進剤は、粒内、粒外、又は粒内及び粒外の両方に存在する。一般的に、流動促進剤は、錠剤の重量の約0.1%～約10%、とりわけ錠剤の重量の約1%～約5%の量で存在する。開示される本発明のための流動促進剤の最も好ましい量は、錠剤の重量の約2%～約3%である。例えば、流動促進剤は、粒内、粒外、又は粒内及び粒外の両方に、錠剤の約0.5重量%～約2重量%、例えば錠剤の約1重量%の量で存在する。例えば、粒内及び粒外に存在する流動促進剤の合わせた量は、錠剤の約1重量%～約4重量%、例えば約2重量%の量である。

【００６７】

本発明による錠剤は滑沢剤を含む。滑沢剤は、錠剤製造においていくつかの機能を有する。それらは、ダイ及びパンチの表面への錠剤材料の付着を防止し、粒子間摩擦を低減し、ダイキャビティからの錠剤の抜出しを容易にし、錠剤造粒の流速を改善し得る。適切な滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ジベヘン酸グリセリル、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール又はその混合物が挙げられる。ジベヘン酸グリセリルは、(モノ)ベヘン酸グリセリルを含む、ベヘン酸及びグリセロールの様々なエステルの混合物を含む。一実施形態では、滑沢剤はジベヘン酸グリセリルを含む。

【００６８】
ある特定の活性物質、例えばイブプロフェンの錠剤化と共に生じ得る一般的な問題は、「ピッキング及びスティッキング」の問題である。スティッキングは、顆粒が錠剤プレスパンチの面に付着する場合に発生する。ピッキングは、パンチ面上の文字、ロゴ又はデザイン内にスキッティングした産物を記載する、より具体的な用語である。有利には、グリセリンと18～24個の炭素原子、例えば22個の炭素原子を有する飽和脂肪族カルボン酸のモノエステル、ジエステル又はトリエステルの使用は、スティッキング及びピッキングがほとんど又は全くなく、プレスからの低い抜出し力(ejection force)を有する良好な錠剤の形成をもたらす。
【００６９】
一般的に、滑沢剤は、錠剤の約0.25重量%～約3重量%、例えば約0.5重量%～約2重量%の量で存在する。開示される本発明のための滑沢剤の最も好ましい量は、錠剤の約1重量%～約1.5重量%である。滑沢剤は一般的に粒外に存在する。
【００７０】
好ましくは、本発明の粉砕された顆粒は、100以上のd50(例えば実施例2に記載されている通り)、例えば約100～200、又は約110～180、例えば約150のd50を有する顆粒の集団を含む。
【００７１】
本明細書で使用される場合、用語「約」(又は「およそ」)は、特定の値が、値及びそれを決定した方法の性質を考慮して、当業者に許容される範囲を有し得ることを意味する。好ましくは、成分の量の文脈において用語「約」を考慮する場合、「約」は、成分のプラス又はマイナス5%を意味する。最も好ましくは、成分の量の文脈において用語「約」を考慮する場合、「約」は、成分の量のプラス又はマイナス2%を意味する。
【００７２】
所望の場合、医薬配合物に従来使用されている他の成分、例えば希釈剤、安定剤及び抗付着剤が本配合物に含まれてもよい。任意の成分は、当技術分野で周知の着色及び香味剤を含む。
【００７３】
その多様な実施形態の中において、本発明は以下を含む。
(i)粒内に存在する、活性成分であるイブプロフェン及びアセトアミノフェン、
(ii)粒内に存在する、5重量%～20重量%のアルファ化デンプン、
(iii)粒内に存在する、0.5重量%～2.5重量%のヒプロメロース、
(iv)粒外に存在する、0.5重量%～3重量%のジベヘン酸グリセリル、
(v)粒内及び粒外に存在する、1重量%～10重量%のクロスカルメロース、
(vi)粒内及び粒外に存在する、1重量%～5重量%の二酸化ケイ素
を含み、
前記組成物が未加工デンプンを本質的に含まない、
錠剤化に適した組成物。
【００７４】
(i)粒内に存在する、活性成分であるイブプロフェン及びアセトアミノフェン、
(ii)粒内に存在する、8重量%～15重量%のアルファ化デンプン、
(iii)粒内に存在する、1重量%～2重量%のヒプロメロース、
(iv)粒外に存在する、1重量%～2重量%のジベヘン酸グリセリル、
(v)粒内及び粒外に存在する、5重量%～8重量%のクロスカルメロース、
(vi)粒内及び粒外に存在する、2重量%～4重量%の二酸化ケイ素
を含み、
前記組成物が未加工デンプンを本質的に含まない、
錠剤化に適した組成物(全ての重量パーセンテージは組成物全体に基づく)。
【００７５】
好ましい態様では、本発明の組成物は、100mg～200mg(例えば110mg～140mg、例

えば125mg)の量のイブプロフェン及び200mg～300mg(例えば230mg～270mg、例えば250mg)の量のアセトアミノフェンを含み；またあるいは、イブプロフェンが200mg～300mg(例えば230mg～270mg、例えば250mg)の量で存在し、アセトアミノフェンが400mg～600mg(例えば500mg)の量で存在し、いずれの場合においても、イブプロフェンとアセトアミノフェンとの比が重量で約1:3～1:1.5(例えば1:2)である。

【００７６】

したがって、組成物の具体的な実施形態では、
125mgのイブプロフェン、
250mgのアセトアミノフェン、
5重量%～20重量%のアルファ化デンプン、
0.5重量%～2.5重量%のヒプロメロース、
0.5重量%～3重量%のジベヘン酸グリセリル、
1重量%～10重量%のクロスカルメロース、及び
1重量%～5重量%のコロイド状二酸化ケイ素
を含み、
組成物が未加工デンプンを本質的に含まない。

【００７７】

本発明の組成物の別の実施形態は、
125mgのイブプロフェン、
250mgのアセトアミノフェン、
8重量%～15重量%のアルファ化デンプン、
1重量%～2重量%のヒプロメロース、
1重量%～2重量%のジベヘン酸グリセリル、
5重量%～8重量%のクロスカルメロース、及び
2重量%～4重量%のコロイド状二酸化ケイ素
を含み、
組成物が未加工デンプンを本質的に含まない(全ての重量パーセンテージは組成物全体に基づく)。

【００７８】

本発明は、経口投与のための圧縮錠剤であって、
125mgのイブプロフェン、
250mgのアセトアミノフェン、
約12重量%のアルファ化デンプン、
約2重量%のヒプロメロース、
約1重量%のジベヘン酸グリセリル、
約7重量%のクロスカルメロース、及び
約3重量%のコロイド状二酸化ケイ素
を含み、
全ての重量パーセンテージはコーティングされていない錠剤コアに基づく。

【００７９】

そのような錠剤の例は、そのコーティングされていない錠剤コアが以下の賦形剤からなる:
イブプロフェン、125mg；
アセトアミノフェン、250mg；
ヒプロメロース、約8mg；
クロスカルメロースナトリウム、約33mg；
コロイド状二酸化ケイ素、約14mg；
アルファ化デンプン、約60mg；及び
ジベヘン酸グリセリル、約7mg。

【００８０】

本明細書において使用する場合、大規模バッチでの製造とは、商業的に実行可能な錠剤のバッチを、単一バッチ又は単一サブバッチあたり300,000個の錠剤を超える量で作製することを指す。好適には、バッチ又はサブバッチは、300,000個の錠剤から4,000,000個の錠剤の範囲である。最も好適には、バッチは1以上のサブバッチから構成される。最も好適には、サブバッチは500,000～750,000個の錠剤の範囲である。

【００８１】

本発明の別の態様では、錠剤の調製のためのプロセスが提供される。そのプロセスは、上述のように顆粒を調製するステップ、その顆粒を任意の所望の粒外構成成分と混合して、マスターブレンドを作製するステップ、及びマスターブレンドを錠剤に圧縮するステップを含む。

【００８２】

別の態様では、本発明は、本発明による錠剤を製造するプロセスであって、

(a)混合タンクにおいて、結合剤を水に添加し、混合することにより、造粒液を形成するステップ；

(b)ブレンディングタンクにおいて、粒内流動促進剤及び崩壊剤を添加し、ブレンドすることにより、プレブレンドを形成するステップ；

(c)造粒液、プレブレンド、イブプロフェン、アセトアミノフェン及び粒内崩壊剤を合わせることにより、湿潤顆粒(Wet Granulate)を形成するステップ；

(d)任意で湿潤顆粒を湿式粉砕するステップ；

(e)乾燥器において、前記湿潤顆粒の液体内容物(fluid content)が2.0％を下回るまで前記湿潤顆粒を乾燥させることにより、錠剤混合物を形成するステップ；

(f)錠剤プレスにおいて、少なくとも15kNの力(すなわち、80Nの硬度)を加えることにより、前記錠剤混合物を錠剤に加工するステップ；

(g)任意で、前記錠剤をコーティングするステップ

を含む、プロセスである。

【００８３】

さらなる態様では、本発明は、疼痛及び/又は炎症及び/又は発熱を緩和するために、それを必要とする哺乳動物対象を処置する方法であって、対象に、医薬組成物を経口投与するステップを含み；前記組成物が活性成分である250mgの量のイブプロフェン及び500mgの量のアセトアミノフェンを含み；前記組成物が粒内及び粒外構成成分をさらに含み、粒内構成成分が、活性成分、結合剤、崩壊剤及び流動促進剤を含み、粒外構成成分が、崩壊剤、流動促進剤及び滑沢剤を含み、組成物が未加工デンプンを本質的に含まず；前記組成物が、単回又は分割用量で投与され；

前記投与が、対象が疼痛及び/又は炎症の緩和を達成するまで8時間の間隔で任意で繰り返される、方法を含む。

【００８４】

組成物は、それぞれ125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む分割用量で投与され得る。

【００８５】

組成物は、それぞれ125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む分割用量で投与され、前記分割用量が2つの錠剤からなり得る。

【００８６】

適切な処置レジメンは、対象が疼痛の緩和を達成するまで2つの錠剤の8時間ごとの経口投与であり、結果、750mgの合計1日IBU用量及び1500mgの合計1日APAP用量となるが、これらは両方とも、その薬剤の現在承認されているOTC最大1日用量(それぞれ1200mg及び4000mg)よりはるかに低い。

【００８７】

一般に24時間にわたり6つを超える錠剤をとるべきではない。

【００８８】

本発明の組成物は、頭痛、歯痛、腰痛、月経痛、筋肉痛及び弱い関節炎の痛みから選択

される1以上の状態による弱い痛み及び疼痛の一時的緩和のために投与される。

【００８９】

一態様では、治療における使用のための、上述の通り規定された組成物が提供される。

【００９０】

一態様では、疼痛及び/若しくは炎症の処置における使用のため、又は解熱(熱の低下)のための、上述の通り規定された組成物が提供される。

【００９１】

一態様では、疼痛及び/若しくは炎症の処置、又は解熱のための医薬の製造における、上述の通り規定された組成物の使用が提供される。

【００９２】

したがって、本発明はまた、それを必要とする哺乳動物対象において熱を低下させる方法であって、対象に、活性成分である250mgの量のイブプロフェン及び500mgの量のアセトアミノフェンを含む医薬組成物を、単回又は分割用量で経口投与するステップを含み、前記投与が、対象が熱の低下を達成するまで任意で繰り返される、方法を含む。

【００９３】

組成物は、それぞれ125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む分割用量で投与され得る。

【００９４】

組成物は粒内及び粒外構成成分をさらに含むことができ、粒内構成成分が、活性成分、結合剤、崩壊剤及び流動促進剤を含み、粒外構成成分が、崩壊剤、流動促進剤及び滑沢剤を含み、組成物が未加工デンプンを本質的に含まない。

【００９５】

組成物は、125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む分割用量で投与され得、前記分割用量が2つの錠剤からなる。

【００９６】

一態様では、熱の低下における使用のための、上述の通り規定された組成物が提供される。

【００９７】

一態様では、熱の低下のための医薬の製造における、上述の通り規定された組成物の使用が提供される。

【００９８】

特に示されていない限り、組成物の構成成分又は成分に言及して本明細書で列挙される全ての重量パーセンテージは、組成物全体に基づく。組成物が錠剤である場合、特に示されていない限り、本明細書で列挙される全ての重量パーセンテージは、あらゆるフィルムコーティングを含まない錠剤の重量(すなわち錠剤コア)に基づく。

本発明は、例えば以下の実施形態を包含する：

［１］活性医薬成分である、イブプロフェン及びアセトアミノフェンを含む、錠剤化に適した経口医薬組成物であって、イブプロフェンが100～300mgの量で存在し、アセトアミノフェンが150～600mgの量で存在し、イブプロフェンとアセトアミノフェンとの比が重量で1:3～1:1であり、
組成物が粒内及び粒外構成成分をさらに含み、粒内構成成分が、活性成分、結合剤、崩壊剤及び流動促進剤を含み、粒外構成成分が、崩壊剤、流動促進剤及び滑沢剤を含み、
前記組成物が未加工デンプンを本質的に含まない、経口医薬組成物。

［２］粒内結合剤が、アルファ化デンプン及び任意でヒプロメロースを含む、［1］に記載の医薬組成物。

［３］アルファ化デンプン及び任意でヒプロメロースが、唯一の粒内結合剤である、［2］に記載の医薬組成物。

［４］アルファ化デンプンが、組成物の4重量%～25重量%の量で存在する、［2］又は［3］に記載の医薬組成物。

［５］粒内結合剤がヒプロメロースをさらに含む、［1］、［2］、［3］又は［4］に記

載の医薬組成物。
［６］ヒプロメロースが、組成物に対して1重量%～2重量%の量で存在する、［5］に記載の医薬組成物。
［７］アルファ化デンプンが、第1の結合剤として8～15重量%の範囲の量で存在し、ヒプロメロースが、第2の結合剤として組成物の1重量%～2重量%の量で存在する、［5］に記載の医薬組成物。
［８］アルファ化デンプンとヒプロメロースとの重量比が約7:1～約12:1である、［5］、［6］又は［7］に記載の医薬組成物。
［９］崩壊剤が、粒内、粒外、又は粒内及び粒外の両方に存在するスーパー崩壊剤を含む、［1］から［8］のいずれかに記載の医薬組成物。
［１０］スーパー崩壊剤が、粒内及び粒外の両方に存在する、［9］に記載の医薬組成物。
［１１］スーパー崩壊剤が、架橋カルボキシメチルセルロースである、［9］又は［10］に記載の医薬組成物。
［１２］スーパー崩壊剤が、組成物の0.5重量%～5重量%の量で粒内に存在し、かつ、組成物の0.5重量%～5重量%の量で粒外に存在する、［10］又は［11］に記載の医薬組成物。
［１３］流動促進剤がコロイド状二酸化ケイ素を含む、［1］から［12］のいずれかに記載の医薬組成物。
［１４］コロイド状二酸化ケイ素が、組成物の0.5重量%～2重量%の量で粒内に存在し、かつ、組成物の0.5重量%～2重量%の量で粒外に存在する、［13］に記載の医薬組成物。
［１５］滑沢剤がベヘン酸グリセリルを含む、［1］から［14］のいずれかに記載の医薬組成物。
［１６］ベヘン酸グリセリルが、0.5重量%～2重量%の量で粒外に存在する、［15］に記載の医薬組成物。
［１７］粒内構成成分が、約100～約200のd50を有する顆粒の集団として存在する、［1］から［16］のいずれかに記載の医薬組成物。
［１８］イブプロフェンが110mg～140mgの量で存在し、アセトアミノフェンが230mg～270mgの量で存在する、［1］から［17］のいずれかに記載の医薬組成物。
［１９］イブプロフェンが125mgの量で存在し、アセトアミノフェンが250mgの量で存在する、［18］に記載の医薬組成物。
［２０］イブプロフェンが250mgの量で存在し、アセトアミノフェンが500mgの量で存在する、［1］から［17］のいずれかに記載の医薬組成物。
［２１］錠剤の形態である、［1］から［20］のいずれかに記載の医薬組成物。
［２２］(i)粒内に存在する活性成分、
(ii)粒内に存在する5重量%～20重量%のアルファ化デンプン、
(iii)粒内に存在する0.5重量%～2.5重量%のヒプロメロース、
(iv)粒外に存在する0.5重量%～3重量%のジベヘン酸グリセリル、
(v)粒内及び粒外に存在する1重量%～10重量%のクロスカルメロース、並びに
(vi)粒内及び粒外に存在する1重量%～5重量%のコロイド状二酸化ケイ素
を含む、［1］に記載の医薬組成物。
［２３］(i)粒内に存在する活性成分、
(ii)粒内に存在する8重量%～15重量%のアルファ化デンプン、
(iii)粒内に存在する1重量%～2重量%のヒプロメロース、
(iv)粒外に存在する1重量%～2重量%のジベヘン酸グリセリル、
(v)粒内及び粒外に存在する5重量%～8重量%のクロスカルメロース、並びに
(vi)粒内及び粒外に存在する2重量%～4重量%のコロイド状二酸化ケイ素
を含む、［1］に記載の医薬組成物。
［２４］イブプロフェンが125mgの量で存在し、アセトアミノフェンが250mgの量で存在する；又はイブプロフェンが250mgの量で存在し、アセトアミノフェンが500mgの量で存在する、［22］又は［23］に記載の医薬組成物。

［２５］錠剤の形態である、［22］から［24］のいずれかに記載の医薬組成物。
［２６］そのコアが以下の賦形剤からなる経口投与用の圧縮錠剤:
イブプロフェン、125mg
アセトアミノフェン、250mg
ヒプロメロース、約8mg
クロスカルメロースナトリウム、約33mg
コロイド状二酸化ケイ素、約14mg、
アルファ化デンプン、約60mg、及び
ジベヘン酸グリセリル、約7mg。
［２７］疼痛及び/又は炎症を緩和するために、それを必要とする哺乳動物対象を処置する方法であって、対象に、活性成分である250mgの量のイブプロフェン及び500mgの量のアセトアミノフェンを含む医薬組成物を経口投与するステップを含み、
前記組成物が粒内及び粒外構成成分をさらに含み、粒内構成成分が、活性成分、結合剤、崩壊剤及び流動促進剤を含み、粒外構成成分が、崩壊剤、流動促進剤及び滑沢剤を含み、組成物が未加工デンプンを本質的に含まず、
前記組成物が、単回又は分割用量で投与され、
前記投与が、対象が疼痛及び/又は炎症の緩和を達成するまで8時間の間隔で任意で繰り返される、方法。
［２８］組成物が、それぞれ125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む分割用量で投与される、［27］に記載の方法。
［２９］組成物が、それぞれ125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む分割用量で投与され、前記分割用量が2つの錠剤からなる、［27］に記載の方法。
［３０］それを必要とする哺乳動物対象において熱を処置する方法であって、対象に、活性成分である250mgの量のイブプロフェン及び500mgの量のアセトアミノフェンを含む解熱組成物を投与するステップを含み、前記組成物が、単回又は分割用量で投与され、前記投与が、対象が熱の緩和を達成するまで任意で繰り返される、方法。
［３１］組成物が、それぞれ125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む分割用量で投与される、［30］に記載の方法。
［３２］組成物が粒内及び粒外構成成分をさらに含み、粒内構成成分が、活性成分、結合剤、崩壊剤及び流動促進剤を含み、粒外構成成分が、崩壊剤、流動促進剤及び滑沢剤を含み、組成物が未加工デンプンを本質的に含まない、［30］又は［31］に記載の方法。
［３３］組成物が、それぞれ125mgイブプロフェン及び250mgアセトアミノフェンを含む分割用量で投与され、前記分割用量が2つの錠剤からなる、［30］又は［32］に記載の方法。
［３４］プラセボと比べて、0～2時間にわたり統計的に有意に早い作用の開始をもたらす、［30］に記載の方法。
［３５］［1］に記載の組成物から錠剤を調製する方法であって、顆粒を調製するステップ、顆粒を任意の所望の粒外構成成分と混合して、マスターブレンドを形成するステップ、及びマスターブレンドを錠剤に圧縮するステップを含む方法。
［３６］疼痛及び/若しくは炎症の処置において、又は解熱のために使用される、［1］から［26］のいずれかに記載の組成物。
［３７］疼痛及び/若しくは炎症の処置、又は解熱のための医薬の製造における、［1］から［26］のいずれかに記載の組成物。
【００９９】
以下の実施例は本発明を説明する。
【０１００】
[実施例1]
プロトタイプ錠剤配合物。
イブプロフェン125mg/アセトアミノフェン250mg錠剤の一実施形態は、片側に黒インクで印刷された即時放出黄色フィルムコーティングカプセル形状錠剤である。

【０１０１】
【表１】

表1. イブプロフェン125mg/アセトアミノフェン250mg錠剤。

成分	機能	標準の参照	単位処方		
			mg/単位	%[b]	%[c]
錠剤コア					
イブプロフェン	活性	USP	125.00	24.33	25.19
アセトアミノフェン	活性	USP	250.00	48.66	50.38
ヒプロメロース(E15)	バインダー	USP	7.50	1.46	1.51
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	NF	33.25	6.47	6.70
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	USP	14.00	2.73	2.82
アルファ化デンプン(コーン)	バインダー、崩壊剤	NF	60.00	11.68	12.09
精製水	加工助剤	USP	--[a]	--[a]	--[a]
ジベヘン酸グリセリル	滑沢剤	NF	6.50	1.27	1.31
フィルムコート及び研磨					
Opadrv II、黄色 49B120000	フィルムコート	施設内	17.36	3.38	
精製水	コーティング分散剤	USP	--[a]	--[a]	
カルナウバロウ#1 黄色粉末	研磨剤	NF	0.03	0.01	
印刷インク					
Opacode黒 NS-78-17821	医薬品インク	施設内	0.09	0.02	
イソプロピルアルコール	溶媒/希釈剤	USP	--[a]	--[a]	

[a] 加工中に除去された
[b] コーティングされた錠剤に基づく
[c] コーティングされていない錠剤に基づく

【０１０２】
賦形剤:イブプロフェン125mg/アセトアミノフェン250mg錠剤において利用される賦形剤の全ては、Opadry II黄色フィルムコート及びOpcode黒インクを除いて公定(compendial)であり、「一般的に安全と認められる」(GRAS)とみなされている。フィルムコート及びインクの部分構成成分(subcomponent)は、米国及びカナダにおいて、公定であり、使用に安全であるとみなされている。この製品において使用されるOpacode黒インクは、FDA不活性成分データベースに含まれている。
【０１０３】

錠剤コア構成成分:クロスカルメロースナトリウムを、粒内及び粒外の両方に崩壊剤として添加する。ヒプロメロースを、粒内にバインダーとして添加した。ジベヘン酸グリセリルを、粒外に滑沢剤として添加した。精製水を粒内にバインダーとして添加したが、加工中に本質的に除去される。コロイド状二酸化ケイ素を、粒内及び粒外の両方に流動促進剤として添加した。アルファ化デンプンを、粒内にバインダー及び崩壊剤として添加した。

【０１０４】

初期の配合物試験に基づいて、単独で又は結晶セルロースとの組合せで、粒内アルファ化デンプンのコーンデンプンに対する優位性を実証した。アルファ化デンプンプロトタイプへのヒプロメロースの添加(低レベル)は、錠剤硬度をわずかに改善した。したがって、ヒプロメロースと組み合わせたアルファ化デンプンを、粒内バインダーとしてさらなる配合物開発のために使用した。

【０１０５】

さらに、イブプロフェン150mg/アセトアミノフェン250mgプロトタイプをうまく圧縮した。硬度プロファイルは、80～200(例えば98～196)Nの錠剤硬度を示した。15kN～30kNの間(例えば20～24kN)の圧縮力で圧縮した錠剤コアは、41秒～192秒の範囲の崩壊時間及び500回転後に1.0%未満の摩損度値を有した。

【０１０６】

フィルムコーティング構成成分:Opadry II黄色を使用して、コアの上に化粧フィルムコートを形成した。精製水は、フィルムコーティング分散剤であり、加工中に本質的に除去された。フィルムコーティングされたコアを、カルナウバロウで研磨した。他のコート及び他のフィルムコートは、当技術分野で公知であり、本明細書で企図される。

【０１０７】

印刷構成成分。印刷溶媒としてイソプロピルアルコールを用いる印刷のために、Opacode黒インクを使用した。アルコールは加工中に本質的に除去された。他のインクは、当技術分野で公知であり、本明細書で企図される。

【０１０８】

[実施例2]

IBU/APAP錠剤におけるバインダー/崩壊剤としてのコーンデンプン 対 アルファ化デンプンを評価するために、表2に示される通りの一連のプロトタイプ造粒物A～C(コーンデンプン、結晶セルロース)及びD～F(アルファ化デンプン)を、HPMCバインダー溶液を用いる高剪断湿式造粒、続いてGPGC-1流動層乾燥機における乾燥、及びハンマーミル、ナンバー1Aスクリーン(0.04インチ)を用いる粉砕によって調製した。

【０１０９】

【表２】

表2. IBU/APAP顆粒及び圧縮錠剤のためのプロトタイプ配合物。

コーンデンプン/結晶セルロースプロトタイプ顆粒。

成分	単位処方					
	A		B		C	
	mg/単位	%	mg/単位	%	mg/単位	%
イブプロフェン	200.00	26.67	200.00	27.16	200.00	27.67
アセトアミノフェン	325.00	43.33	325.00	44.13	325.00	44.96
ヒプロメロース(E15)	7.50	1.00	7.00	0.95	6.50	0.90
クロスカルメロースナトリウム	37.50	5.00	35.91	4.88	34.32	4.75
コロイド状二酸化ケイ素	15.00	2.00	14.36	1.95	13.73	1.90
コーンデンプン	157.50	21.00	112.00	15.21	66.50	9.20
結晶セルロース	0.00	0.00	34.77	4.72	69.53	9.62
精製水	--[a]	--[a]	--[a]	--[a]	--[a]	--[a]
ベヘン酸グリセリル	7.50	1.00	7.36	1.00	7.23	1.00
合計	750.00	100.00	736.40	100.00	722.81	100.00

アルファ化デンプンプロトタイプ顆粒。

	D		E		F	
	mg/単位	%	mg/単位	%	mg/単位	%
イブプロフェン	200.00	26.67	200.00	28.57	200.00	30.77
アセトアミノフェン	325.00	43.33	325.00	46.43	325.00	50.00
ヒプロメロース(E15)	7.50	1.00	7.00	1.00	6.50	1.00
クロスカルメロースナトリウム	37.50	5.00	35.00	5.00	32.50	5.00
コロイド状二酸化ケイ素	15.00	2.00	14.00	2.00	13.00	2.00
アルファ化デンプン	157.50	21.00	112.00	16.00	66.50	10.23
精製水	--[a]	--[a]	--[a]	--[a]	--[a]	--[a]
ベヘン酸グリセリル	7.50	1.00	7.00	1.00	6.50	1.00
合計	750.00	100.00	700.00	100.00	650.00	100.00

[a] 加工中に除去された

【０１１０】

結果及び考察。プロトタイプAは顆粒に形成できず、粉砕せずに圧縮し、それに伴って、プロトタイプB～Cは、結晶セルロースも含むように調整した。

【０１１１】

粒子サイズ分布。図1Aに示されるように、造粒物A～Cの粒子サイズ分布(PSD)が、より微細な粒子に向けて偏り、より大きな粒子はほんのわずかなレベルでしか形成されないことが見出された。しかし、高レベルの微粒子を有する配合物は、不十分な流動及び圧縮の問題(例えば、キャッピング/ラミネーション、ピッキング/スティッキング、重量変動、偏析)ゆえに高速錠剤プレスで実行可能でない。比較すると、造粒物D～Fは、望ましいPSDを有する、より優れた顆粒形成を実証した(図1B)。

【０１１２】

d50は、顆粒の集団内の粒子の半分がd50より大きく、半分がより小さいような、粒子サイズ分布における中点値を指す。d50は、図2における各曲線の50%中点値である。表3は、各プロトタイプ造粒物のd50をまとめている。

【０１１３】
【表３】

表3. およそのd50、ミクロン。	
配合物	およそのd50、ミクロン
A	71
B	64
C	51
D	110
E	171
F	151

【０１１４】
コーンデンプン造粒物A～Cのd50は、全て〈100ミクロンである。比較すると、アルファ化デンプン処方物D～Fは、およそ110μm(D)、171μm(E)、及び151μm(F)と、より高いd50を有する。
【０１１５】
圧縮結果及び考察
カプセル形状の金型を備えた計装卓上型回転式錠剤プレスで、圧縮試験を行った。力変換器は平均主圧縮力を捉え、予備圧縮力は使用しなかった。圧縮実行中の粉末流動の定性的観察を捉え、アルファ化デンプンブレンド(D～F)の粉末流動は、コーンデンプンブレンド(A～C)と比べて顕著に改善され、ブレンドD～Fにおける、より高いPSDと一致する。
【０１１６】
B～Fの圧縮プロファイル(圧縮力 対 硬度)をそれぞれ図3A及び3Bに示す。これらの図の生データを表4に提示する。
【０１１７】
【表４】

表 4. 圧縮プロファイルデータ。					
圧縮力 kN	硬度 N	圧縮力 kN	硬度 N	圧縮力 kN	硬度 N
A (未粉砕)		B		C	
8.4	48.35	7	40.21	9.2	70.90
18.3	83.85	13.2	81.59	15.8	116.50
26.6	87.77	25.8	117.97	29.5	131.61
D		E		F	
8.2	48.05	6.5	43.15	5	35.79
19	106.01	13.1	91.89	9.5	72.96
30.4	159.95	25.3	151.22	17	122.09

【０１１８】
コーンデンプンプロトタイプB及びCは、限定された圧縮範囲を有することが見出され、これは次に、錠剤硬度を高めるために適用され得る圧縮力に限界を課す。圧縮力が増加するにつれて、圧縮プロファイルA～Cは平らになる傾向があるので、平らになった範囲(当技術分野で「キャッピング限界」と称される)での圧縮力の適用は、錠剤欠陥であるキャッピングを招き得る。
【０１１９】
比較すると、アルファ化デンプンプロトタイプD～Fは全て、B～Cと比べて顕著に改善された圧縮プロファイルを有した。D～Fの場合、キャッピング限界の兆候はなく、概してより高い硬度がより低い圧縮力で達成され、全てがより広い圧縮ウィンドウを有し、これ

により大規模バッチ製造に適するようになった。
【０１２０】
[実施例3]
製造プロセス及びプロセスコントロールの実施形態。
イブプロフェン125mg/アセトアミノフェン250mg錠剤は、湿式造粒、任意で湿式粉砕、乾燥、乾式粉砕、ブレンド、圧縮、フィルムコーティング及び印刷を含むプロセスによって製造することができる。実際の装置及び操作パラメーターは、生産バッチのものの代表であり、バッチのサイズに基づいて変わり得るが、操作及び設計の種類(class)は同じままである。
【０１２１】
活性医薬成分(API)イブプロフェン及びAPAPは、圧縮性が不良であることが知られている。例示製品において、APIは、錠剤重量(コーティングなし)の約75%を構成する。これらの特徴は、特に製造プロセスに耐える商業的に実行可能な組成物を作るために考慮されなければならない。これは特に、大規模バッチ製造設定に関連する。イブプロフェン及びアセトアミノフェンは、製造プロセスの複数段階中に課題を提示し得る。まず、イブプロフェンは相対的に低い融点(75℃～78℃)を有し、したがって、製品を高い温度に曝露する加工ステップ(例えば、乾燥及びコーティング)は、最小にされるべきである。また安全性の観点から、イブプロフェン及びアセトアミノフェンの両方が、造粒及びブレンド中の爆発性に対する懸念を生じさせることが知られている。したがって、装置は適切に接地しなければならず、高エネルギーミル、例えばハンマーミルの使用は、不活性雰囲気下で操作される場合を除き、避けられるべきである。最後に、イブプロフェンは錠剤パンチ金型面に付着する周知の傾向を有し、これは、錠剤欠陥、例えば、ピッキング、スティッキング又はフィルミングにつながり得る。これらの欠陥は、より低い錠剤圧縮力で特に顕著である。
【０１２２】
例示バッチ処方及びサイズを表5に示す。
【０１２３】

【表５】

表5. イブプロフェン125mg/アセトアミノフェン250mg錠剤の大規模バッチ製造の実施形態。

成分の名称	サブバッチ 650,000個の錠剤	小バッチ 1,300,000個の錠剤	大バッチ 3,900,000個の錠剤
	量(kg)	量(kg)	量(kg)
錠剤コア			
イブプロフェン	81.25	162.50	487.50
アセトアミノフェン	162.50	325.00	975.00
ヒプロメロース (Hvoromellose)(E15)	4.88	9.76	29.28
クロスカルメロースナトリウム	21.61	43.22	129.66
コロイド状二酸化ケイ素	9.10	18.20	54.60
アルファ化デンプン(コーン(Com))	39.00	78.00	234.00
精製水	--[a]	--[a]	--[a]
ジベヘン酸グリセリル	4.22	8.44	25.32
フィルムコート及び研磨			
Opadrv II、黄色	12.50[b]	25.00[b]	75.00[b]
精製水	--[a]	--[a]	--[a]
カルナウバロウ#1黄色粉末	0.0195	0.039	0.117
印刷インク			
Opacode黒 NS-78-17821	1.00[c]	2.00[c]	6.00[c]
イソプロピルアルコール	--[a]	-[a]	-[a]

[a] 加工助剤は製造中に本質的に除去された。
[b] 過剰量(-10%)をシステムセットアップのために入れた。懸濁液を20%固体濃度で調製した。
[c] 過量をセットアップ及び装置へのインクの補充のために入れた
注: 最終ブレンドの2つのサブバッチを使用して1,300,000個の錠剤バッチを生産し、最終ブレンドの6つのサブバッチを使用して3,900,000個の錠剤バッチを生産した。

【０１２４】
イブプロフェン125mg/アセトアミノフェン250mg錠剤の製造に含まれる例示の商業的規模の操作を記載するフロー図を図7に示す。これは、イブプロフェン125mg/アセトアミノフェン250mg錠剤の製造プロセスのフローチャートである。
【０１２５】
図4に示される通り、そのようなプロセスのステップは以下の通りである:
【０１２６】
1. ヒプロメロース及び精製水を、ミキサーを備えた適切なステンレス鋼混合タンクに添加する。溶解するまで混合する。
【０１２７】
2. コロイド状二酸化ケイ素及びアルファ化デンプンをドラムブレンダーに添加する。最低2分間ブレンドする。

【０１２８】
３．イブプロフェン、ステップ2からのプレブレンド、アセトアミノフェン、及びクロスカルメロースナトリウムを、#4メッシュステンレス鋼スクリーンを備えたふるいに通して湿式高剪断造粒機に添加する。ミックスを低速度で最低2分間乾燥させる。ステップ1からの造粒溶液を添加し、低速度で最低2分間混合する。速度を高く上げ、造粒終点が電力消費量の変化によって決定されるまで混合する。インプロセスコントロール:電力消費量の変化:6～12kWの場合に終点が達成される。
【０１２９】
４．湿式粉砕。湿った造粒物を、0.25インチのスクリーンを取り付けたスクリーニングミル(回転インペラー)に通し、流動層乾燥機ボウルに直接入れる。
【０１３０】
５．55～65℃の入口空気温度設定点及び6000～8000cfmの空気流で乾燥させる。20分後、空気流を4600～6600cfmに調整する。排気空気温度が32～52℃に達するまで乾燥させる。試料を採取し、水分含有量をカールフィッシャー法によって決定する。インプロセスコントロール:乾燥させた造粒物の水分含有量は2.0％w/w以下(ＮＭＴ)であるべきである。注:水分レベルが2.0％w/wを超える場合、追加の乾燥時間を適用することができる。
【０１３１】
６．ステップ5からの乾燥させた造粒物を、#16メッシュステンレス鋼スクリーンを備えたスクリーニングミル(振動バー)を使用して粉砕し、拡散ビンブレンダーに直接入れる。
【０１３２】
７．コロイド状二酸化ケイ素及びクロスカルメロースナトリウムをドラムブレンダーに添加する。最低2分間ブレンドする。プレブレンドを#20メッシュスクリーンに通し、適切な容器に入れる。
【０１３３】
８．ステップ7からのプレブレンドをステップ6からの拡散ビンブレンダーに添加する。ジベヘン酸グリセリルを#20メッシュスクリーンに通して拡散ビンブレンダーに添加する。最低9分間ブレンドする。最終ブレンドを適切な容器に空ける。
【０１３４】
９．カプセル形状錠剤金型(0.590インチ×0.291インチ×0.038インチ)を有する回転式錠剤プレス(重力)で錠剤を圧縮する。錠剤プレス速度を30～55rpmの範囲内に設定する。インプロセスコントロール:個々の錠剤重量:471～521mg；平均錠剤重量(n=10):486～506mg；錠剤硬度:98～196Ｎ。
【０１３５】
１０．精製水及びOpadry II黄色の必要量を、ミキサーを備えた適切なステンレス鋼混合タンクに添加し、20％固体コーティング懸濁液を調製する。固体が分散するまで混合する。
【０１３６】
１１．ステップ9からの錠剤コアを有孔コーティングシステムに入れる。最低必要温度が達成されるまで予熱サイクルを行う。適切な量のコーティング溶液を分注し、3％のおよその理論重量増加を達成する。コーティングが完了した後、入り口温度を下げ、コーティングされた錠剤を冷却する。
【０１３７】
１２．スクリーニングしたカルナウバロウ#1黄色粉末で錠剤をこする。研磨が完了した後、コーティングされた錠剤を適切な容器に空ける。
【０１３８】
１３．オフセット印刷機を使用して、医薬品インク(イソプロピルアルコールに希釈したOpacode黒NS-78-17821)を用いて錠剤に印刷する。
【０１３９】
１４．承認された容器栓システムで錠剤を包装する。
【０１４０】

組成物実施形態の試験。ここで本発明者らは、実施例1で例示した組成物の3つの試験からの結果を示す。

【０１４１】

[実施例4a]

鎮痛有効性についての臨床試験-試験1。

試験1の目的は、125mgイブプロフェン、250mgアセトアミノフェンを含有する2つの錠剤として投与されるFDC IBU/APAP 250mg/500mg(例えば、表1に例示され、本明細書に開示される通りに製造された錠剤)が有利であることを実証するために、それぞれが異なる量のIBUを有する、IBU及びAPAPの3つの異なるFDCの、IBU 400mgと比較した全体的な鎮痛有効性及び忍容性を決定することであった。

【０１４２】

試験1は、IBU 400mg及びプラセボと比較して、IBU/APAPの3つの異なるFDCの全体的な鎮痛有効性を決定するために設計された、第2相、12時間、5群、無作為化、二重盲検、並行群間、入院患者、プラセボ対照試験であった。

【０１４３】

全ての試験手順は、ヘルシンキ宣言を起源とする又はそれに由来する倫理原則に従い、全てのInternational Council for Harmonization Good Clinical Practice Guidelines及び地方規制要件に従った。全ての患者が書面による同意書を提出した。適格患者は、3つの第3大臼歯(少なくとも2つが部分又は完全下顎骨埋伏していた)の抜歯を受け、口腔手術から5時間以内に少なくとも中等度の疼痛が発生した、両端を含む16～40歳の健康な男性又は女性であった。他の登録基準は、以下の術前薬/麻酔薬だけを使用すること:局所ベンゾカイン、血管収縮薬及び/又は亜酸化窒素を伴う又は伴わない短時間作用性非経口局所麻酔薬(メピバカイン又はリドカイン);試験又は救急薬に対する禁忌がないこと;並びに十分に信頼でき、協力的であり、要求された情報を鎮痛質問形式に記録する知能があることを含んだ。

【０１４４】

少なくとも中等度の疼痛を経験したら、プラセボ、IBU 400mg、FDC IBU/APAP 200mg/500mg、FDC IBU/APAP 250mg/500mg、又はFDC IBU/APAP 300mg/500mgの単回経口投与を受けるように患者を1:3:3:3:3に無作為化した。

【０１４５】

試験薬から十分な疼痛緩和を経験しなかった患者は、即時放出トラマドール50～100mg又はコデインリン酸塩15～60mgからなる救急薬を服用することを許された。患者は、救急薬の2回の追加投与を試験施設で受けることができた。患者は、救急薬を任意の時間に服用することを許されたが、薬がその効果を発揮する時間を見越して、試験薬を服用後少なくとも1時間待つことが推奨された。救急薬を服用した患者は、試験の期間全体にわたり試験現場に留まり、判定を行い続けた。

【０１４６】

試験1の判定及びエンドポイント。ベースラインにおいて、カテゴリー及び数値疼痛重症度評定(PSR)スケールを使用して、患者はその疼痛重症度を評定した。カテゴリーPSRは4点スケール(なし、軽度、中等度、重度)であり、各カテゴリーにそれぞれ0～3の値を割り当てた。ベースラインにおける中等度の疼痛の達成は、100mm視覚的アナログ疼痛スケール上の〉50mmのスコアによって確認した。加えて、11点数値PSR(0～10、0=なし～10=考えられる最悪の疼痛)を使用して疼痛を判定した。

【０１４７】

試験薬の投与後、患者をその場で12時間追跡し、評価した。その時間の間に、試験参加者は、疼痛重症度(上記の通りのカテゴリー及び数値PSRスケールの両方で)及び5点カテゴリー疼痛緩和評定(PRR)スケール(0=なし、1=少し、2=やや、3=かなり、及び4=完全)を使用する疼痛緩和の自己評定を、処置後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、及び12時間で、試験薬を服用後、救急薬を服用する直前、又は試験離脱時(いずれかが発生した場合)に提出した。

【０１４８】
追加の患者判定は、第1のストップウォッチが、疼痛緩和が最初に知覚されたときに患者によって押され、第2が、緩和が意味のあるものになったときに押される、ダブルストップウォッチ法を使用する、最初の知覚可能な緩和までの時間(TFPR)及び意味のある疼痛緩和までの時間(TMPR)を含んだ。疼痛緩和の持続時間は、処置失敗までの時間(すなわち、救急薬の最初の投与又は有効性の欠如に起因する脱落の時間)によって測定した。12時間の時点又は初めて救急薬を服用する直前に、患者は、0(非常に悪い)～5(優れている)の範囲の6点カテゴリースケールに基づく患者全般評価も提出した。
【０１４９】
主要エンドポイントは、PRR及びカテゴリーPSRに基づく、ベースライン(時間0)～投薬後8時間の疼痛緩和及び疼痛強度差(PID)スコアの時間荷重和($SPRID[4]_{0\sim8}$)であった。副次的エンドポイントは、$SPRID[4]_{0\sim2}$、$SPRID[4]_{0\sim6}$、及び$SPRID[4]_{0\sim12}$;TFPR及びTMPR;各時点ごとのFPR及びMPRを達成した患者の累積割合;0～2時間($TOTPAR_{0\sim2}$)、0～6時間($TOTPAR_{0\sim6}$)、0～8時間($TOTPAR_{0\sim8}$)、及び0～12時間($TOTPAR_{0\sim12}$)にわたるPRRスコアの時間荷重和;同じ間隔にわたるカテゴリー及び数値(PID)スコアの時間荷重和(SPID[4]及びSPID[11]);緩和の持続時間(処置失敗又は患者の中止までの時間によって測定される);各時点の処置失敗の累積割合;並びに試験薬の患者全般評価を含んだ。
【０１５０】
試験中のあらゆるAEについて患者をモニタリングした。試験薬の投与後14日にわたり報告された全てのAEは、関連性にかかわらず報告された。
【０１５１】
主要解析対象集団(最大の解析対象集団)は、試験薬を投与され、ベースライン疼痛判定を提出した全ての無作為化された患者を含んだ。安全性解析対象集団は、試験薬の少なくとも1回の投与を受けた全ての患者を含んだ。
【０１５２】
以前の同様に設計された試験の結果に基づいて、IBU 400mgと任意のFDC群との$SPRID[4]_{0\sim8}$の差が5.9単位になることが予想された。この仮定に基づいて、1群当たり90人の患者の試料サイズにより、5%の有意水準(両側)で、処置間のこの$SPRID[4]_{0\sim8}$の差を検出するおよそ80%の検出力が得られる。全ての計算は、14.0単位の平均二乗偏差(root mean square of error)(以前の試験で観察された)を仮定した。したがって、合計390人の患者が試験を完了することを求められた。5%の脱落率を仮定して、合計410人の患者を登録することにした。個々のFDC間の統計的比較は行わなかった。
【０１５３】
各時点でのPID(両方のスケール)、PRR、及びそれらの和(PRID)、並びに対応する要約スケール、SPID、TOTPAR、及びSPRIDは、処置群、性別、ベースラインカテゴリーPSR、及び処置-ベースラインカテゴリーPSR交互作用項を用いる分散分析モデルによって分析した。各比較のために、最小二乗平均に基づく処置差及び関連するP値を計算した。TMPR、TFPR、及び処置失敗までの時間は、処置、ベースラインカテゴリーPSR、及び性別の項を用いる比例ハザード回帰モデルを使用して分析した。各ペアワイズ処置差の95%信頼区間は、ハザード比及び関連する95%Wald信頼区間を使用して計算した。各指定時点でのMPR、FPR、完全緩和及び処置失敗を有する患者の累積割合は、ベースラインカテゴリーPSR及び性別を対照とし、表のスコアを使用してコクラン・マンテル・ヘンツェル行平均スコア検定により比較した。患者全般評価は、ベースラインカテゴリーPSR及び性別を対象とし(controlling for)、修正riditスコアを使用し、コクラン・マンテル・ヘンツェル行平均スコア検定を使用して分析した。
【０１５４】
全ての処置差は、$P \leqq 0.05$水準(全ての検定は両側であった)で統計的に有意であるとみなし、$0.05 < P \leqq 0.10$の場合、わずかに有意であることを表した。これは概念実証試験であったので、多重比較についての補正は行わなかった。
【０１５５】

試験1 結果。合計576人の患者をスクリーニングし、394人を無作為化した。処置コホートのそれぞれにおけるベースライン特性は、群間で十分に均衡がとれていた。患者のおよそ50%が女性であり、大部分(〉95%)が白人であり、平均年齢は18.1歳であった。全体で患者の61.9%が、試験登録時のその疼痛をカテゴリーPSRスケールで重度とランク付けした。

【０１５６】

試験1-有効性。FDC、IBU 400mg及びプラセボによる経時的な疼痛緩和の経過を図5に示す(* プラセボに対してP≦0.001、†プラセボに対してP≦0.01、‡プラセボに対してP≦0.05、§IBU 400mgに対してP≦0.01、¦IBU 400mgに対してP≦0.05、¶FDC IBU/APAP 200mg/500mgに対してP≦0.05)。

【０１５７】

0.25時間の時点から10又は11時間の時点にかけてプラセボに対して全てのFDC配合物で有意に良好な疼痛緩和が観察されたが、IBU 400mgは、0.50時間から試験の終了までプラセボより有意に良好であった。FDC配合物はより早い時点でIBU 400mgより有意に良好な疼痛緩和をもたらしたが、IBU 400mgはFDC配合物の一部より良好である傾向があり、これらの差のいくつかは統計的有意性を達成した。

【０１５８】

全ての積極的処置は、主要エンドポイントであるSPRID[4]$_{0\sim8}$についてプラセボより有意に優れていた(全ての比較についてP〈0.001)。主要エンドポイントについて、FDC配合物のいずれかとIBU 400mgとに有意差はなかった。

【０１５９】

同様の結果は、副次的エンドポイントであるSPRID[4]$_{0\sim2}$、SPRID[4]$_{0\sim6}$、及びSPRID[4]$_{0\sim12}$について見られた。しかし、SPRID[4]$_{0\sim2}$について、FDC IBU/APAP 200mg/500mg及びFDC IBU/APAP 300mg/500mgはIBU 400mgより有意に良好であった(P〈0.05)。同様のパターンは、同じ時間区間にわたる時間荷重SPID[4]及びSPID[11]スコアについて見られた(データは示さず)。

【０１６０】

全ての積極的処置群は、TOTPARによって測定されたように、全ての比較についてプラセボより有意に良好な疼痛緩和を果たした(表6)。加えて、0～2時間の区間について、FDC IBU/APAP 200mg/500mg及びFDC IBU/APAP 300mg/500mgはIBU 400mgと比べて優れた疼痛緩和をもたらした(TOTPAR$_{0\sim2}$、それぞれP=0.031及びP=0.011)。

【０１６１】

TFPRは、IBU 400mgでの24.9分及びプラセボでの〉720分と比較して、IBU/APAP FDCでは18.5～22.8分の範囲であった(表7)。TFPRは、プラセボに対して全ての積極的処置群で有意に早かった(P〈0.001)。

【０１６２】

加えて、FDC IBU/APAP 200mg/500mg及びFDC IBU/APAP 300mg/500mgは、IBU 400mgより有意に早いTFPRを有した(それぞれP=0.012及びP=0.030)。プラセボに対して有意に高いパーセンテージの患者が、0.25時間の最初の評価点(P=0.031)から試験の終了まで(0.5～12時間の全ての時点についてP〈0.001)FPRを報告した。

【０１６３】

FDC IBU/APAP配合物によるTMPR中央値は、IBU 400mgでの56.2分及びプラセボでの〉720分と比較して44.5～54.1分の範囲であった(表5)。積極的処置レジメンの全ては、プラセボより有意に早いTMPRをもたらした(P〈0.001)。FDC IBU/APAP 200mg/500mgは、IBU 400mgより有意に早いTMPR中央値も有し(44.5分 対 56.2分、P=0.014)、他のFDCは、この比較については統計的有意性に達しなかった。プラセボでの処置失敗までの時間の中央値は1.6時間であったが、FDC IBU/APAP 200mg/500mg、FDC IBU/APAP 250mg/500mg、及びFDC IBU/APAP 300mg/500mgでの処置失敗までの時間の中央値は、それぞれ9.7時間、10.1時間、及び11.1時間であった。FDCについての結果は、IBU 400mg(10.4時間、表7)と有意差がなかった。

【０１６４】
患者全般評価について、FDC配合物の全て及びIBU 400mgは、プラセボより有意に良好なスコアを生じさせたが(全ての比較についてP〈0.001)、FDCのいずれかとIBU 400mgとに有意差はなかった。
【０１６５】
試験1-安全性。AEの全体発生率は全ての処置群の間で同等であり、いずれの器官別大分類についても有意差は見られなかった。合計256件の処置中に出現したAEが、127人の患者(32.2%)によって報告された。AEの大部分は、重症度が軽度又は中等度であり、どれも処置に関連すると決定されなかった。重篤なAEはなかった。悪心、嘔吐及びめまいが、最もよく報告されたAEであった(表8)。悪心の発生率は、積極的処置群と比べてプラセボ群において高かった。FDC群とIBU 400mg群とに差は観察されなかった。2人の患者(FDC IBU/APAP 200mg/500mg及びFDC IBU/APAP 250mg/500mg群において各1人)が、試験薬の服用から1時間以内に嘔吐が原因で中止し、両者の事象は、処置ではなく外科手技に関連すると考えられた。
【０１６６】
試験1-考察。この用量設定試験は、IBU及びAPAP(200mg/500mg、250mg/500mg、及び300mg/500mg)のFDCが、8時間にわたりプラセボより有意に良好な疼痛緩和をもたらし、IBU 400mgと同等であることを実証した。また0～6及び0～12時間にわたりFDCとIBU 400mgとに差はなかった。しかし、FDC用量のそれぞれは、投与後30分の時点でIBU 400mgより有意に良好な疼痛緩和を示し(全てP≦0.01)、作用のより早い開始を示唆している。
【０１６７】
TMPR及び緩和の持続時間は、急性鎮痛薬の他の重要な指標である。疼痛緩和の開始までの時間は、プラセボよりFDCで有意に早かった。IBU 400mg単独と比べて早いTMPRの傾向もあったが、これはFDC IBU/APAP 200mg/500mgでのみ統計的有意性に達した(44.5分 対 56.2分、P=0.014)。FDCで見られたこのより早いTMPRは、FDC IBU/APAP 200mg/500mgをIBU 400mgと比較した以前の歯痛試験において見られたものと一致している。$TOTPAR_{0\sim2}$の区間について、FDC IBU/APAP 200mg/500mgとIBU 400mg、及びFDC IBU/APAP 300mg/500mgとIBU 400mgの疼痛緩和の統計的有意差は、作用のより早い開始をさらに裏付け、FDC IBU/APAP 250mg/500mgはIBU 400mgに対して統計的有意性に達しなかったが、同様の傾向を示した。このことはおそらく、APAP錠剤はIBUより最大濃度までの早い時間を有するためと予想できる。TFPRは同様のパターンをたどった。図2に示される通りのデータに基づく別の傾向は、FDC IBU/APAP 250mg/500mgが、驚くべきことに、そしてわりあいに、8時間の時点で最高の平均疼痛緩和スコアを示したことであった。
【０１６８】
処置失敗までの時間によって測定される緩和の持続時間は、プラセボよりFDCで有意に長かった。FDCとIBU 400mgとに有意差はなかったが、作用の持続時間は、組合せにおけるIBUの量に伴う方向性で増加した。
【０１６９】
最も多いAEは悪心、嘔吐及びめまいであった。これらのAEは、親知らずの抜歯後によく現れ、外科手技及び/又は麻酔に関連し得る。これらのAEは、プラセボ群において最も多く発生し、この群におけるより大きな疼痛及びオピオイド救急薬の使用に起因した可能性がある。全体で、FDCのAEプロファイルは、IBU 400mg及びプラセボと同等であった。予想外のAEはなく、FDCの安全性プロファイルは以前の試験で見られたものと一致した。
【０１７０】
この試験は、IBU/APAPの3種全てのFDCが、同様の安全性プロファイルで、主要及び副次的有効性エンドポイントの大部分についてIBU 400mgと同等の有効性を有したことを実証する。

【０１７１】

しかし、FDCがIBU単独より作用の迅速な開始を有し得るという多少の示唆があった。全体で、組合せのいずれも、互いに、又はIBU 400mgと実質的に異ならなかったので、どのFDC用量の組合せが優れているかについて、この試験から結論を引き出すことはできない。しかし、この試験で評価されたIBU及びAPAPのFDCは、IBU(400mg)及びAPAP(1000mg)の最大OTC用量より少ない曝露で、少なくともIBU 400mgと同じぐらい効果的に疼痛緩和をもたらすと結論付けることができる。複数の試験が、IBU 400mgがAPAP 1000mgより優れていることを実証し、以前の試験がFDC IBU/APAP 200mg/500mgがAPAP 1000mgより優れていることを実証したので、本明細書で評価されたFDCの全ては、APAPの最大用量より優れていることも予想される。

【０１７２】

【表６】

表6. 時間荷重疼痛緩和評定スコアのまとめ。

TOTPAR、平均(SD)	プラセボ (n=30)	FDC IBU/APAP 200mg/500 mg (n = 90)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n = 93)	FDC IBU/APAP 300 mg/500 mg (n = 89)	IBU 400 mg (n = 92)
$TOTPAR_{0\sim2}$	0.7 (1.1)	4.7 (l.7)*†	4.3 (1.9)*	4.7 (l.8)*‡	4.0 (1.8)*
$TOTPAR_{0\sim6}$	2.8 (5.4)	15.7 (5.2)*	14.8 (6.5)*	16.0 (6.3)*	14.3 (6.7)*
$TOTPAR_{0\sim8}$	4.0 (7.6)	19.6 (7.2)*	18.9 (8.8)*	20.2 (8.6)*	18.4 (9.2)*
$TOTPAR_{0\sim2}$	6.4 (12.6)	23.9 (11.2)*	23.4 (12.6)*	25.8 (12.9)*	23.9 (13.8)*

* プラセボに対して$P < 0.001$、† IBU 400mgに対して$P = 0.031$、
‡ IBU 400mgに対する$P = 0.011$。

【０１７３】

【表７】

表7. 意味のある緩和、最初の知覚可能な緩和、及び処置失敗までの時間。

…までの時間の中央値	プラセボ (n = 30)	FDC IBU/APAP 200 mg/500 mg (n = 90)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n = 93)	FDC IBU/APAP 300 mg/500 mg (n = 89)	IBU 400 mg (n =92)
意味のある緩和、分	> 720	44.5*,†	54.1*	45.9*	56.2*
最初の知覚可能な緩和、分	> 720	18.5*‡	22.8*	18.5*§	24.9*
処置失敗、時間	1.6	9.7*	10.1*	1 l.1 *	10.4*

* プラセボに対して$P < 0.001$、† IBU 400mgに対して$P = 0.014$、
‡ IBU 400mgに対して$P = 0.012$、
§ IBU 400mgに対して$P = 0.030$。

【０１７４】

【表８】

表8. 任意の処置群の≧3人の患者において生じた処置中に出現した有害事象のまとめ。

有害事象、n (%)	プラセボ (n=30)	FDC IBU/APAP 200 mg/500 mg (n = 90)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n = 93)	FDC IBU/APAP 300 mg/500 mg (n = 89)	IBU 400 mg (n = 92)
悪心	14 (46.7)	22 (24.4)	18(19.4)	16 (18.0)	22 (23.9)
嘔吐	7 (23.3)	**8** (8.9)	11 (11.8)	5 (5.6)	14 (15.2)
歯槽骨炎	0	4 (4.4)	2 (2.2)	1 (1. I)	2 (2.2)
めまい	3 (10.0)	9 (10.0)	6 (6.5)	7 (7.9)	7 (7.6)
緊張性頭痛	0	4 (4.4)	1 (1. 1)	1 (1.1)	4 (4.3)
振戦	1 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.4)	2 (2.2)
感覚異常	1 (3.3)	0	0	0	0
暑く感じる	2 (6.7)	4(4.4)	1 (1.1)	4 (4.5)	4 (4.3)
筋力低下	1 (3.3)	0	0	0	0
手技後出血	0	0	2 (2.2)	3 (3.4)	0

【０１７５】

FDC IBU/APAP 250mg/500mgの提案された投薬レジメンは8時間ごとであり(TID)、結果、750mgの合計1日IBU用量及び1500mgの合計1日APAP用量となるが、これらは両方とも薬剤の現在承認されている一般用(OTC)最大1日用量(それぞれ1200mg及び4000mg)よりはるかに低い。

【０１７６】

[実施例4b～c]

鎮痛有効性における臨床試験-試験2及び3。

本発明者らによって企図された組成物の性能を実証する2つの追加の試験(試験2及び3)を行った。本明細書に記載の2つの試験の目的は、

1)FDC IBU/APAP 250mg/500mgが、その個々の構成成分より優れた鎮痛をもたらしたかどうか(試験2)、

2)FDCが鎮痛の迅速な開始(1時間以内)を有したかどうか(試験2及び3)、

3)8時間投薬間隔が適切であったかどうか(試験2及び3)、及び

4)鎮痛有効性が複数回投与で持続されたかどうか(試験3)

を決定することであった。

【０１７７】

両方とも米国で行われた単一施設、第3相、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験である、2つの試験を行った。試験2は単回投与試験であったが、試験3は複数回投与試験であった。試験は、ヘルシンキ宣言を起源とする又はそれに由来する倫理原則に従い、全てのInternational Council for Harmonization Good Clinical Practice Guidelines及び全ての地方規制要件に従って行った。

【０１７８】

試験2において、少なくとも2つが部分的又は完全に下顎埋伏である≧3つの第3大臼歯の抜歯後に中等度～重度の疼痛を経験している患者を、二重盲検条件下で単回投与FDC IBU/APAP 250mg/500mg(IBU 125mg/APAP 250mgの2つの錠剤として投与される)、IBU 250mg単独、APAP 650mg単独、又はプラセボを受けるように3:3:3:1に無作為化した。患者は、試験薬の投与後、12時間その場で疼痛重症度及び疼痛緩和を自己判定した

。

【０１７９】

試験3は、複数回投与試験であることを除いて同様の設計を有した。少なくとも2つが部分的又は完全に下顎埋伏である≧3つの第3大臼歯の抜歯後に少なくとも中等度の疼痛を有する患者を、FDC IBU/APAP 250mg/500mg又はプラセボを受けるように2:1に無作為化した。患者は、試験薬を8時間ごとに40時間受け、疼痛重症度及び緩和を処置後48時間まで自己判定した。

【０１８０】

試験2及び3の両方において、十分な疼痛緩和を経験しなかった患者は、救急薬を服用することを許された。救急薬は、両方とも即時放出である、トラマドール塩酸塩50～100mg又は硫酸コデイン15～60mgからなり、患者は追加投与を4～6時間ごとに必要に応じて最大表示1日用量まで服用することができた。救急薬を服用した患者は、各試験の期間全体にわたり(それぞれ12又は48時間)試験現場にとどまり、判定を行い続けた。

【０１８１】

試験2及び3-患者。試験2及び3の両方において、患者は、≧3つの第3大臼歯(≧2つが部分的又は完全に下顎骨埋伏でなければならなかった)の外科的抜歯を受けた、両端を含む18～40歳の健康な成人男性又は女性であった。他の重要な登録基準は、手術の完了後およそ5時間以内に100mm視覚的アナログ疼痛重症度評定(PSR)スケールで≧50mmの評定によって確認される中等度～重度の疼痛及び以下の術前薬/麻酔薬だけの使用:局所ベンゾカイン、血管収縮薬及び/又は亜酸化窒素を伴う又は伴わない短時間作用性非経口局所麻酔薬(メピバカイン又はリドカイン)、及び試験又は救急薬に対する禁忌がないことを含んだ。

【０１８２】

試験2において、登録された患者は4種の処置のうち1種を受けた:1)プラセボ(2つの錠剤として投与される)、2)FDC IBU/APAP 250mg/500mg(IBU 125mg/APAP 250mgの2つのカプレットとして投与される)、3)IBU 250mg(IBU 125mgの2つのカプレットとして投与される)、又はAPAP 650mg(APAP 325mgの2つの錠剤として投与される)。

【０１８３】

試験3において、登録された患者は2種の処置のうち1種を受けた:1)プラセボ(2つの錠剤として投与される)、又は2)FDC IBU/APAP 250mg/500mg(lBU 125mg/APAP 250mgの2つの錠剤として投与される)。両方の試験における全ての患者は、二重盲検条件下で試験薬の2つの錠剤を受けた。患者は試験薬投与中に目隠しされ、これは試験の他のいずれの態様にも関与していない試験現場職員によって行われた。

【０１８４】

試験2及び3-判定及びエンドポイント。

ベースラインにおいて、患者は、カテゴリー及び数値PSRスケールを使用して疼痛重症度の自己評定を提出した。カテゴリーPSRは、4点スケール(なし、軽度、中等度、重度)を使用し、各カテゴリーに0(なし)～3(重度)の数字を割り当てた。ベースラインにおいて、カテゴリーPSRで少なくとも中等度の疼痛を報告する患者は、100mm視覚的アナログスケールを記入した。少なくとも50mmのスコアにより、試験への適格性を確認した。加えて、11点(0～10、0=なし～10=考えられる最悪の疼痛)数値PSRスケールも使用して疼痛を判定した。

【０１８５】

試験処置を施したら、所定の判定時間に、カテゴリーPSR、数値PSR、及び5点カテゴリー疼痛緩和評定スケール(0=なし、1=少し、2=やや、3=かなり、4=完全)を得て、疼痛及び疼痛緩和を判定した。試験2(単回投与試験)において、これらの判定を処置後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、及び12時間で行った。試験3(複数回投与試験)において、これらの判定を試験2と同じ時点で12時間まで、及び処置後16、24、32、40、及び48時間でも行った。追加の評価は、ダブルストップウォッチ法を使用する、何であれ患者が薬物の任意の疼痛緩和効果を最初に感じ始める時間と定義される、最初の知覚可能な疼痛緩和までの時間(TFPR)、及び患者がその個体にとって意味のある疼痛

緩和を経験した時間と定義される、意味のある疼痛緩和までの時間(TMPR)の患者判定を含んだ(Mehlisch DR et al., 2010, ibidを参照されたい)。試験2において、これらの判定は、12時間の試験期間にわたり、又は救急薬の最初の使用まで行い、試験3において、ストップウォッチ判定を、試験薬の初回投与後最初の8時間から、2回目の投与又は救急薬の最初の使用のどちらかが最初に発生する時間までにわたり行った。両方の試験において、患者全般評価は、患者に試験薬を疼痛緩和薬としてO(非常に悪い)～5(優れている)の範囲の6点カテゴリースケールで評定することを求めた。この評価は、試験2の終了時(12時間)、試験3における24及び48時間で、又は両方の試験において、最初の救急薬投与の直前(適用可能な場合)に完了した。

【０１８６】

各時点での疼痛強度差(PID[11])は、その時点の数値PSRをベースラインの数値PSRから引くことによって得た。試験2における主要エンドポイントは、ベースラインから8時間の区間における11点数値PSRスケールに基づくPID[11]スコアの時間荷重和であった(SPID[11]$_{0～8}$)。他のエンドポイントは、6～8時間のPID[11]スコアの時間荷重和(SPID[11]$_{6～8}$)、0～8時間及び6～8時間にわたる疼痛緩和評定スコアの時間荷重和(TOTPAR$_{0～8}$及びTOTPAR$_{6～8}$)、TFPR(TMPRによって確認される)、TMPR、疼痛緩和の持続時間(処置失敗までの時間(最初の救急薬使用又はAE若しくは有効性の欠如に起因する脱落までの時間と定義される)によって測定される、6及び8時間での処置失敗の累積割合、並びに患者全般評価スコアを含んだ。

【０１８７】

複数回投与試験3において、主要エンドポイントは、0～24時間の11点数値PSRスケールに基づくPID[11]スコアの時間荷重和であった(SPID[11]$_{0～24}$)。他のエンドポイントは、SPID[11]$_{0～8}$、SPID[11]$_{6～8}$、0～16時間のPID[11]スコアの時間荷重和(SPID[11]$_{0～16}$)、8～16時間のPID[11]スコアの時間荷重和(SPID[11]$_{8～16}$)、0～48時間のPID[11]スコアの時間荷重和(SPID[11]$_{0～48}$)、TFPR、TMPR、1回目の投与後の疼痛緩和の持続時間(救急薬の最初の使用又は試験薬の2回目の投与、又はAE若しくは有効性の欠如に起因する脱落までの時間)、1回目の投薬(0～8時間)の区間及び全体(0～48時間)内の処置失敗の割合、並びに試験薬物の患者全般評価を含んだ。両方の試験において、手術及び疼痛判定期間中のあらゆるAEについて患者を注意深くモニタリングした。AEは、発生した又は報告されたときに記録した。

【０１８８】

試験2及び3-統計。試験2について、各積極的処置群における168人の患者及びプラセボ群における56人の試料サイズにより、FDC配合物処置群とIBU 250mg及びAPAP 650mg処置群とのSPID[11]$_{0～8}$のそれぞれ6.1及び7.9の差、並びにFDC配合物とプラセボとの8.5の差を検出する少なくとも85%の検出力(5%有意水準、両側で)が得られることが推定された。これらの差は、SPID[11]$_{0～8}$について18.26の平均二乗偏差(RMSE)を仮定した。5%の脱落率を見越し、およそ588人の患者を登録することにした。

【０１８９】

試験3について、FDC配合物処置群の68人の患者及びプラセボ群の34人の患者の試料サイズにより、SPID[11]$_{0～24}$の少なくとも33の差を検出する少なくとも85%の検出力(5%有意水準、両側で)が得られることが推定された。これは、2、8、及び12時間にわたるSPID[11]についてのRMSEに基づいて推定した、SPID[11]$_{0～24}$についておよそ52のRMSEを仮定した。10%の脱落率を仮定し、およそ112人の患者を登録することにした。両方の試験についての試料サイズ算出の仮定は、単回投与パイロット歯痛試験からのデータに基づいた。

【０１９０】

両方の試験におけるSPIDエンドポイントは、モデルにおいて処置群、性別、並びにベースラインのカテゴリー及び数値PSRを用いる共分散分析モデルを使用して分析した。各比較のために、最小二乗平均に基づく処置差並びに主要モデルに基づくP値及び関連する95%信頼区間を提示する。

【０１９１】
項として処置、性別、及びベースラインカテゴリーPSRの影響を用いるゲーハン・ウィルコクソン検定を使用して、疼痛緩和の持続時間、TFPR、及びTMPRを分析した。これらのエンドポイント(TFPRを除く)は、カプランマイヤー推定値に基づいた生存曲線を使用してグラフで表す。生存時間中央値及びその対応する95%CIを提示し、Simon及びLeeの方法を使用して推定した (Simon R and Lee YJ, “ Nonparametric confidence limits for survival probabilities and median survival time, ”. Cancer Treat Rep. 1982;66:37-42)。TOTPARは、モデルにおいて処置、ベースラインカテゴリーPSR、及び性別の項を用いる主効果分散分析モデルを使用して分析した。

【０１９２】
試験2における投与後6及び8時間での処置失敗の累積割合並びに試験3における1回目の投薬間隔(0～8時間)及び全体(0～48時間)にわたる処置失敗の割合は、ベースラインカテゴリーPSR及び性別を対象とし、表のスコアを使用する、コクラン・マンテル・ヘンツェル(CMH)general association検定で分析した。両方の試験における患者全般評価は、修正riditスコアを使用し、性別及びベースラインカテゴリーPSRによって層別化するCMH行平均スコア検定を使用して分析した。

【０１９３】
多重比較に起因する第1種過誤に対して試験2における主要エンドポイントを保護するために、5%有意性での両側処置群比較を以下の順序で行った:FDC 対 プラセボ、FDC 対 IBU及びFDC 対 APAP、IBU 対 プラセボ、APAP 対 プラセボ、及びIBU 対 APAP。

【０１９４】
試験2及び3-結果。
参加者及びベースライン特性。試験2において合計722人の患者をスクリーニングし、568人を無作為化し、試験3において合計203人をスクリーニングし、123人を無作為化した。試験2及び3のそれぞれにおけるベースライン特性は、処置群間で十分に均衡がとれていた。両方の試験において、患者のおよそ40%～45%は男性であり、大部分(〉90%)は白人であった。平均年齢は、試験2及び3においてそれぞれ19.5及び21.8歳であった。4点カテゴリーPSRスケールに基づき、試験2においてベースラインで44.9%が中等度の疼痛を有し、55.1%が重度の疼痛を有したが、試験3において患者の53.7%が中等度の疼痛を有し、46.3%が重度の疼痛を有した。

【０１９５】
有効性:単回投与試験2。図6は試験2からのSPID[11]$_{0～8}$スコアを示す。単回投与試験は、その主要エンドポイントを満たした:FDC IBU/APAP 250mg/500mgは、SPID[11]$_{0～8}$について、プラセボ、IBU単独、及びAPAP単独より有意に良好であった(それぞれP〈0.001、P=0.008、及びP〈0.001、表7)。FDCは、SPID[11]$_{6～8}$についてもプラセボ及びAPAP単独の両方より有意に良好であったが(両方ともP〈0.001)、この差は、FDCのSPID[11]$_{6～8}$についてIBU単独と比較して統計的に有意でなかった(P=0.053)。図6は、単回投与試験2における時間0～8時間(SPID[11]$_{0～8}$)のPID[11]スコアの時間荷重和を示す。

【０１９６】
図8A及び8Bはそれぞれ、単回投与試験2における1)意味のある緩和までの時間及び2)疼痛緩和の持続時間のカプランマイヤー推定値を示す。意味のある緩和までの時間は、投薬の時間から患者が第2のストップウォッチを押して、意味のある緩和が達成されたことを示すまで測定した。疼痛緩和の持続時間は、処置失敗までの時間として定義し、これは最初の投与から救急薬の最初の使用又は有害事象若しくは有効性の欠如に起因する脱落までの時間として測定した(* プラセボに対してP〈0.05、† IBU 250mgに対してP〈0.05、‡ APAP 650mgに対してP〈0.05)。

【０１９７】
TMPRについてのカプランマイヤー推定値を図8Aに示す。TMPRは、プラセボと比較して3種全ての積極的処置で有意に早かった(P〈0.001)。FDC IBU/APAP 250mg/500mg

でのTMPRは47.9分であり、IBU 250mg(65.9分、P=0.003)、APAP 650mg(56.6分、P=0.031)、及びプラセボ(該当なし[N/A]、P〈0.001、表10)について観察されたものより有意に早かった。

【０１９８】

TFPRの結果を表11に示す。全ての積極的処置群は、プラセボより有意に早いFPRを達成したが(全ての比較についてP〈0.001)、積極的処置群間に有意差はなかった(TFPR中央値:FDC IBU/APAP 250mg/500mg、21.3分;IBU 250mg、24.6分;APAP 650mg、24.2分)。

【０１９９】

全ての積極的処置群は、0～8時間区間(TOTPAR$_{0\sim8}$、全てP〈0.001)及び6～8時間区間(TOTPAR$_{6\sim8}$、全てP〈0.001)において全ての比較についてプラセボより有意に良好な疼痛緩和を果たした。加えて、FDC IBU/APAP 250mg/500mgは、IBU 250mg及びAPAP 650mg単独と比べて、0～8時間区間(TOTPAR$_{0\sim8}$、それぞれP=0.002及びP〈0.00l)及び6～8時間区間(TOTPAR$_{6\sim8}$、それぞれP=0.013及びP〈0.001)の両方について、優れた疼痛緩和をもたらした。

【０２００】

図8Bは、処置失敗までの時間によって測定される疼痛緩和の持続時間についてのカプランマイヤー推定値を示す。全ての積極的処置は、プラセボより有意に優れていた(P〈0.001、表12)。疼痛緩和の持続時間の中央値(処置失敗までの時間の中央値を使用して判定される)は、IBU 250mg単独についての10.1時間、APAP 650mg単独についての7.5時間、及びプラセボについての1.8時間と比較して、FDC IBU/APAP 250mg/500mgについてはほぼ10.5時間であった。疼痛緩和の持続時間は、プラセボ及びAPAP 650mg単独よりFDCで有意に長かったが(両方ともP〈0.001)、IBU 250mg単独に対して統計的有意性に達しなかった(P=0.069)。

【０２０１】

8時間後の処置失敗の累積割合は、プラセボ、FDC IBU/APAP 250mg/500mg、IBU単独、及びAPAP単独群においてそれぞれ69.6%、24.4%、33.1%、及び51.5%であった。FDC群は、プラセボ及びAPAP群より有意に少ない処置失敗を有したが(P〈0.001)、この差はIBU単独群と比較して有意でなかった(P=0.064)。

【０２０２】

試験薬の患者全般評価について、全ての積極的処置群は、プラセボより有意に良好であった(全ての比較についてP〈0.001)。加えて、FDC IBU/APAP 250mg/500mg処置群は、IBU 250mg(P=0.004)及びAPAP 650mg(P〈0.001)単独の両方より有意に良好であった。

【０２０３】

有効性:複数回投与試験3。

図9は、複数回投与試験3における経時的な数値疼痛強度差スコアを示す(* プラセボに対してP〈0.05)。

【０２０４】

図9に示される通り、FDC IBU/APAP 250mg/500mgは、PID[11]について試験した全ての時点でプラセボより有意に優れていた。試験3はその主要エンドポイントを満たした:FDC IBU/APAP 250mg/500mgは、SPID[11]$_{0\sim24}$についてプラセボより有意に良好であった(P〈0.001、表9)。FDC IBU/APAP 250mg/500mgは、SPID[11]6～8(SPID[11]6～s)に関してもプラセボより有意に良好であった(P〈0.001)。

【０２０５】

この試験におけるTMPR中央値は、プラセボの165.9分と比較して、FDC IBU/APAP 250mg/500mgについて59.2分であった(P〈0.001、表10)。FDC IBU/APAP 250mg/500mg群のTFPR(中央値:28.2分)は、プラセボ群より有意に早かった(N/A、P〈0.001、表11)。合計で、プラセボを服用した患者の29.3%に対して、FDC IBU/APAP 250mg/500mgを服用した患者の87.8%がFPRを達成した。

【０２０６】
TOTPARについて、FDCは、48時間にわたり判定した全ての区間についてプラセボより有意に良好な疼痛緩和を果たした(全ての区間の比較についてP〈0.001)。
【０２０７】
プラセボと比較した場合(87.8%)、FDC/APAP 250mg/500mg群における患者の低いパーセンテージである36.6%が、1回目の投与と2回目の投与との間に救急薬の少なくとも1回分の用量を服用した(又はAEに起因して早期に離脱した)。緩和の持続時間は、プラセボ群と比較した場合、FDC群について有意に長かった(中央値:82.0分、P〈0.001、表12)。
【０２０８】
試験薬の患者全般評価について、FDC IBU/APAP 250mg/500mg処置群は、投与後24及び48時間の両方で、プラセボより有意に良好と評定された(両方の比較についてP≦0.001)。
【０２０９】
試験2及び3-安全性。
FDC IBU/APAP 250mg/500mgは概して十分に忍容され、予想外のAEは観察されなかった。両方の試験において、最もよく報告されたAEは、悪心、嘔吐、めまい、及び頭痛であり、その全ては、積極的処置群よりプラセボ群において多く発生した(表13)。これらのAEの発生率は、両方の試験においてFDC IBU/APAP 250mg/500mgについて最低であった。
【０２１０】
試験2及び3-考察。
IBU 250mg/APAP 500mgの新しいFDCの有効性及び忍容性を評価する、本明細書に記載の試験は、それらのそれぞれの主要エンドポイントを満たした。単回投与試験は、FDC IBU/APAP 250mg/500mgが0～8時間にわたりプラセボ、IBU 250mg単独、及びAPAP 650mg単独より有意に良好な鎮痛をもたらすことを実証した。複数回投与試験において、FDC IBU/APAP 250mg/500mgは、試験した全ての期間中プラセボより有意に良好であり、8時間の投薬間隔での2日にわたる複数回投与で有効性が持続したことを実証した。これらの結果はIBU及びAPAPの異なるFDCについての以前の試験と一致する。IBU/APAP 200mg/500mgのFDCの前の試験は、プラセボ又はどちらかの薬剤単独と比較して優れた鎮痛有効性を実証した。加えて、上の試験Iは、FDC IBU/APAP 250mg/500mgがIBU 400mgと同様の有効性をもたらすことを見出した。TFPR及びTMPRを使用して判定される疼痛緩和の開始は、急性疼痛における鎮痛有効性を評価するための追加の重要な指標である。TFPRは、試験2及び3におけるFDCについてそれぞれ21及び28分であり、試験2におけるIBU又はAPAPどちらか単独より数値的に良好であった。試験2及び3におけるFDCについて48及び59分のTMPRは、FDC IBU/APAP 200mg/500mgの以前の試験で報告された39～74分及びパイロット試験におけるFDC IBU/APAP 250mg/500mg(54分)と一致していた。試験2におけるFDCについてのTMPRはまた、IBU又はAPAP単独より有意に早かった。これらのデータは、FDCが1時間以内に発生する疼痛緩和の迅速な開始をもたらすことを実証し、これは急性疼痛に使用される任意の鎮痛薬にとって重要な特質である。
【０２１１】
FDCでの疼痛緩和の持続時間の中央値は、単回投与試験においておよそ10.5時間であり、複数回投与試験における8時間より長かった(データは、試験薬の2回目の用量を服用した8時間の時点で全ての患者について打ち切った)。この疼痛緩和の持続時間は、単回投与試験1においてAPAP 650mgについて観察されたおよそ7.5時間より、FDC IBU/APAP 250mg/500mgで有意に長かった。この試験の結果は、このFDCでこれもまた10時間を超える疼痛緩和の持続時間の中央値を報告した前の試験1と再び一致する。プラセボ及びAPAP 650mgと比較して、FDCでのこの長い疼痛緩和の持続時間は、$SPID[11]_{6～8}$によって測定される6～8時間区間において観察された有意に良好な鎮痛によってさらに裏付けら

れた(FDC 対 APAP 650mg及びプラセボについてP〈0.001)。8時間の投薬間隔は、FDCが、2日間の評価期間にわたりプラセボと比較して優れた疼痛緩和を実証し、8時間投薬レジメンで有効性の喪失がないことを実証した複数回投与試験において確認された。まとめると、これらのデータはIbu/APAP 250mg/500mgのFDCが、有効性を喪失することなく8時間間隔、すなわち1日3回投与され得ることを示す。この8時間投薬間隔は、現在利用可能な単一実体IBU及びAPAP製品についての4～6時間投薬間隔に相当する。

【０２１２】

AEは、プラセボ群において最も多く発生した。悪心、嘔吐及びめまいは、口腔手術後のかなりよくある出来事であり、術後疼痛及び/又はその群におけるオピオイド救急薬のより多くの使用に関連し得る。FDCのAEプロファイルは、2種の構成成分単独のものと同等であるか又はそれより良好であった。組合せでは予想外のAEは見られず、FDCの安全性プロファイルは、以前の試験で見られたものと一致していた。

【０２１３】

これらの試験は、FDC IBU/APAP 250mg/500mgが同じ用量の各薬剤単独より効果的な鎮痛薬であり、十分に忍容されることを実証している。重要なことに、これらの試験は、1時間以内の鎮痛の迅速な開始及び8時間投薬間隔にわたる鎮痛の持続も実証している。FDCのためのIBU及びAPAPの最大合計1日用量(750mg IBU/1500mg APAP)は、単独で投与されるどちらかの構成成分の推奨最大1日用量(それぞれ1200mg及び4000mg)より実質的に少なく、したがって、FDC IBU/APAP 250mg/500mgは、望ましい安全性プロファイルを有することが予想される。したがって、このFDCは、どちらかの薬剤単独の標準OTC投薬と比較して、IBU及びAPAPの両方への少ない曝露を伴う別の非オピオイド疼痛緩和選択肢を消費者に提供し得る。

【０２１４】

【表９】

表9. SPID[11]$_{0\sim8}$(試験2)及びSPID[11]$_{0\sim24}$(試験3)の集計値及びペアワイズ比較。

	試験2: SPID[11]$_{0\sim8}$				試験3: SPID[11]$_{0\sim24}$	
	プラセボ (n=56)	FDC IBU/APAP 250 mg/ 500 mg (n =172)	IBU 250 mg (n=175)	APAP 650 mg (n=165)	プラセボ (n=41)	FDC IBU/APAP 250 mg/ 500 mg (n = 82)
平均(SD)	4.1 (19.0)	34.3 (*l* 9.6)	28.9 (20.5)	19.4 (20.0)	-7.05 (54.53)	64.58 (64.55)
中央値	0.0	37.3	30.5	16.8	-16.00	67.25
範囲	-30.8, 57.8	-14.8, 76.8	-23.5. 70.5	-23.0, 70.3	-71.0. 161.8	-44.8, 206.0
LSM (SE)*	4.3 (2.6)	34.4 (l.5)	28.7 (1.5)	19.6 (1.6)	-8.13 (9.43)	64.76 (6.68)
ペアワイズ比較						
対 プラセボ Tx Diff† 95% CI† *P*‡	-- -- --	30.08 24.14, 36.02 <0.001§	24.42 (18.50, 30.35) <0.001§	15.32 (9.35, 21.29) < 0.001§	-- -- --	72.89 (50.08, 95.71) < 0.001§
対 IBU Tx Diff† 95% CI† *P*‡	-- -- --	5.66 (1.51, 9.80) 0.008§	-- -- --	-- -- --	-- -- --	-- -- --
対 APAP Tx Diff† 95% CI† *P*‡	-- -- --	14.76 (10.55, 18.97) < 0.001§	-- -- --	-- -- --	-- -- --	-- -- --
IBU 対 APAP Tx Diff† 95% CI† *P*‡	-- -- --	-- -- --	9.10 (4.90, 13.31) < 0.001§	-- -- --	-- -- --	-- -- --

*試験2及び3についての、分類変数としての処置、性別、ベースラインカテゴリーPSR及び連続共変量としてのベースライン数値PSRを用いるANCOVAモデルからの*P*値。
†処置差(1番目の処置-2番目の処置)及び対応する95% CIは、*におけるモデルからのLSMに基づいて算出した。
‡1番目の処置は0.05水準で2番目より有意に良好。

【０２１５】

【表１０】

表10. 意味のある疼痛緩和の開始までの時間の集計値及びペアワイズ比較 (試験2及び3)。

	試験2				試験3	
	プラセボ (n =56)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n= 172)	IBU 250 mg (n = 175)	APAP 650 mg (n = 165)	プラセボ (n =41)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (*n* = 82)
中央値 (分)*	N/A	47.9	65.9	56.6	165.9	59.2
95% CI (中央値)†	N/A	41.6, 57.4	57.2, 81.6	50.5, 84.6	88.0, 170.0	47.7, 74.5
事象を有する数 (%)‡	16 (28.6)	147 (85.5)	139 (79.4)	118 (71.5)	10 (24.4)	72 (87.8)
ペアワイズ比較						
対プラセボ *P*値	--	<0.00§	< 0.001§	< 0.001§	--	< 0.001§
対IBU *P*値	--	0.003§	--	--	--	--
対APAP *P*値	--	0.031§	--	--	--	--
IBU対APAP *P*値	--	--	0.631	--	--	--

*試験3における1回目の投与後。
† Simon Rand Lee YJ, "Nonparametric confidence limits for survival probabilities and median survival time," *Cancer Treat Rep* 1982;66:37-42の方法を使用する。
‡意味のある緩和を有する患者の数(%)。
§1番目の処置は0.05水準で2番目より有意に良好。

【０２１６】

【表１１】

表11. 最初の知覚可能な疼痛緩和の開始までの時間の集計値及びペアワイズ比較 (試験2及び3)。

	試験2				試験3	
	プラセボ (n=56)	FDC IBU/ APAP 250mg/500mg (n=172)	IBU 250 mg (n=175)	APAP 650 mg (n=165)	プラセボ (n=41)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n=82)
中央値 (分)*	N/A	21.3	24.6	24.2	*NIA*	28.2
95% CI (中央値)†	N/A	18.7, 24.2	22.3. 27.8	20.7, 29.9	*NIA*	23.3, 29.7
事象を有する数(%)‡	16 (28.6)	149 (86.6)	139 (79.4)	118 (71.5)	12 (29.3)	72 (87.8)
ペアワイズ比較						
対プラセボ *P*値	--	< 0.001§	<0.001§	< 0.001§	--	< 0.001§
対IBU *P*値	--	0.088	--	--	--	--
対APAP *P*値	--	0.133	--	--	--	--
IBU対APAP *P*値	--	--	0.887	--	--	--

*試験3における1回目の投与後。
†Simon Rand Lee YJ. Nonparametric confidence limits for survival probabilities and median survival time. *Cancer Treat Rep* 1982;66:37-42の方法を使用する。
‡意味のある緩和を有する患者の数(%)。
§1番目の処置は0.05水準で2番目より有意に良好。

【０２１７】

【表１２】

表12. 疼痛緩和の持続時間の集計値及びペアワイズ比較 (試験2及び3)。

	試験2				試験3	
	プラセボ (n=56)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n= 172)	IBU 250mg (n = 175)	APAP 650 mg (n=165)	プラセボ (n=41)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n = 82)
中央値 (分)*	107.0	629.0	608.5	449.0	82.0	*N/A*
95% CI (中央値)†	86.0, 173.0	570.0, 720.0	545.0, 671.0	399.0, 547.0	75.0, 99.0	*N/A*
事象を有する数 (%)‡	40 (71.4)	96 (55.8)	105 (60.0)	105 (63.6)	36 (87.8)	30 (36.6)
ペアワイズ比較						
対プラセボ *P*値	--	<0.001§	< 0.001§	< 0.001§	--	< 0.001§
対IBU *P*値	--	0.069	--	--	--	--
対APAP *P*値	--	< 0.001§	--	--	--	--
IBU対APAP *P*値	--	--	0.005§	--	--	--

*試験3における1回目の投与後。
†Simon Rand Lee YJ, "Nonparametric confidence limits for survival. probabilities and median survival time," *Cancer Treat Rep* 1982;66:37-42の方法を使用する。
‡処置失敗を有する患者の数(%)。
§1番目の処置は0.05水準で2番目より有意に良好。

【０２１８】

【表１３】

表 13. 単回投与試験２及び複数回投与試験３の任意の処置群の患者の≧2%において発生した処置中に出現した有害事象のまとめ。

	単回投与試験２				複数回投与試験３	
有害事象、n (%)	プラセボ (n=56)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n =172)	IBU 250 mg (n=175)	APAP 650 mg (n=165)	プラセボ (n=41))	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n =82)
悪心	17 (30.4)	17 (9.9)	24 (13.7)	33 (20.0)	8 (19.5)	5 (6.1)
嘔吐	11 (19.6)	7 (4.1)	15 (8.6)	20 (12.1)	6 (14.6)	4 (4.9)
めまい	4 (7.1)	5 (2.9)	6 (3.4)	12 (7.3)	4 (9.8)	2 (2.4)
頭痛	0	0	3 (1.7)	4 (2.4)	4 (9.8)	2 (2.4)
発疹	2 (3.6)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	--	--
目のかすみ					1 (2.4)	0
腹痛					1 (2.4)	0
便秘					1 (2.4)	0
消化不良					1 (2.4)	0
歯の過敏症					1 (2.4)	0
節足動物咬傷					1 (2.4)	0
咳					1 (2.4)	0
掻痒症					1 (2.4)	0
顔の腫脹					1 (2.4)	0
起立性低血圧					1 (2.4)	0

【０２１９】

[実施例5]

内毒素誘発熱モデルにおけるFDCの解熱有効性。

目的:この試験は、プラセボ及び同じ用量の各単一構成成分と比較して、FDC IBU/APAP 250mg/500mgの単回投与の解熱有効性、効果の開始及び忍容性を評価した。

【０２２０】

方法:これは、発熱が参照標準内毒素(RSE)の静脈内投与によって誘発された18～55歳の健康な男性における、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、完全実施要因試験であった。RSE投与及び口腔温度≧100.5°F(38.1℃)の達成後、対象を、FDC IBU/APAP 250mg/500mg、APAP 500mg、IBU 250mg、又はプラセボの単回経口投与を受けるように二重盲検法で3:3:3:1に無作為化した。その後口腔温度を最初の2時間は10分ごとに測定し、次いで投与後8時間まで30分ごとに測定した。ベースラインから試験薬投与後8時間までの温度差の時間荷重和($WSTD_{0\sim8}$)が、主要有効性エンドポイントであった。副次的エンドポイントは、0～2、0～4、0～6、及び6～8時間のWSTDスコア、「正常」温度に戻るまでの時間、救急薬の使用までの時間、全般薬物評価を含んだ。安全性を有害事象(AE)によってモニタリングし、判定した。

【０２２１】

知見:290人の対象を無作為化し、273人を主要有効性解析対象集団に含めた。$WSTD_{0\sim8}$は、プラセボに対してFDC IBU/APAP 250mg/500mg(P=.002)、IBU 250mg(P=.030)、及びAPAP 500mg(P=.023)について有意に良好であり、積極的処置間に有意差はなかった。$WSTD_{0\sim2}$について、FDCはプラセボに対して統計的に有意であったが(P=.004)、その単一構成成分はそうでなかった。

【０２２２】

全ての積極的処置は、プラセボに対して$WSTD_{0\sim4}$及び$WSTD_{0\sim6}$について有意に良好であり(P〈.05)、群間の$WSTD_{6\sim8}$に差はなかった。温度は、各処置群における対象のおよそ50%において、8時間の処置期間中に正常に戻った。救急薬は、1人の対象によってのみ服用された(IBU群)。早い時点でのWSTDの事後分析は、$WSTD_{50\sim110}$についてプラセボ及びIBUに対してFDCが望ましい有意な処置差を明らかにし、$WSTD_{80\sim110}$についてFDCは、プラセボ及び両方の単一構成成分に対して有意な処置差をもたらした。全体で、223/290人(76.9%)の対象がRSEに関連するAEを経験し、2人の対象だけが処置関連AEを経験した(FDCでの発疹、プラセボでの耳痛)。

【０２２３】

影響:FDC IBU/APAP 250mg/500mgは、同じ用量のIBU及びAPAP単独より長く続く解熱のより早い開始を提供する効果的な解熱処置選択肢をもたらす。

【０２２４】

参加者及び方法

試験設計。これは、発熱が参照標準内毒素(RSE)の静脈内(IV)投与によって誘発された対象における単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、完全実施要因単回投与試験であった。この標準化モデルにおいて、熱は大腸菌(Escherichia coli)O113に由来する内毒素(グラム陰性細菌リポ多糖)によって誘発され、これは米国国立アレルギー感染症研究所及び米国食品医薬品局によって1976年に国家生物学的参照標準として開発された。この試験で使用したRSEは、List Biological Laboratories, Inc.(Campbell、CA、USA)によって供給された。

【０２２５】

対象の適格性は、試験薬処置前28日以内のスクリーニング訪問時に決定し、適格対象は、治験責任医師によって連続する対象番号を割り当てられた。対象は、スクリーニング時及び0日目の正常で、安定な体温、17.5～37.0kg/m^2のボディマス指数、及びスクリーニング時の全体重≧50kg、IVカテーテル挿入に明らかに適した静脈を有し、全ての試験手順に従う意志があり、従うことができる、両端を含む18～55歳の健康な男性であった。子供をもうけることができる対象は、試験全体を通して及び処置の最後の投与後少なくとも28日間、高度に効果的な避妊方法を使用することに同意しなければならなかった。女性対象は、RSEの使用に関連する潜在的な催奇性の懸念のため登録しなかった。重要な除外基準は、胃腸障害又は出血多量の存在又は履歴を含む、対象のリスクを高める可能性があった重大な病歴又は検査異常の存在又は履歴;任意の種類の再発性急性若しくは慢性感染症の履歴又は潜在感染を示唆する任意の所見;試験処置の最初の投与前2週間以内の風邪又はインフルエンザ症状;少なくとも5分の仰臥位安静後、仰臥位血圧≦90若しくは≧140mmHg(収縮期)又は≦50若しくは≧90mmHg(拡張期)のスクリーニング;スクリーニング時及び1日目に補正QT〉450ミリ秒又はQRS間隔〉120ミリ秒を示す仰臥位12誘導心電図(ECG)のスクリーニング;1分当たり≦50回への心拍数(HR)低下又は頸動脈洞マッサージ後、治験責任医師の判断により失神及び/若しくは低血圧の高いリスクがあるとみなされる;スクリーニング中又は0日目に、尿薬物スクリーン又はアルコール呼気検査陽性;習慣的アルコール消費の履歴;タバコ又はニコチン含有製品を控える意志がない;試験薬の最初の投与前30日又は5半減期以内(いずれか長い方)の治験薬での処置;7日又は5半減期以内(いずれか長い方)の処方、非処方、又は栄養補助食品の使用;3カ月以内の内毒素の投与;或いはヘパリンへの感受性又はヘパリン起因性血小板減少症の履歴を含んだ。

【０２２６】

対象は、0日目に試験施設に入り、適格性、すなわち30分にわたり3回繰り返した測定で0.4°Fを超える変動がない平均口腔温度97.4°F～98.8°Fと定義される無熱状態、及び組入れ/除外基準を依然として満たしていることを確認した。試験に適格のままである対象は、全ての試験手順の完了後まで施設内に留まった。

【０２２７】

対象は、予防のオンダンセトロン8mgをRSEの投与のおよそ30分前に静脈内に受け、悪心及び嘔吐の可能性を低減した。RSE投与前に、前処置に対する変化を記録し、血圧及び

HRを測定し、12誘導ECGを得た。口腔温度を記録し、各対象の「正常」はRSE投与の直前に記録された温度であった。

【０２２８】

判定

対象適格性対象判定は、身体検査、バイタルサイン測定、ECG評価、及び臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)を含んだ。ベースライン口腔温度は、対象が無作為化に必要とされるRSE誘発口腔温度≧100.5°F(38.1℃)に達した後、試験薬の投与の直前に得られた温度読取り値と定義した。無作為化及び試験薬投与後、口腔温度を、標準電子デジタル温度計を使用して、最初の2時間は10分ごとに、次いで投与後8時間まで30分ごとに測定した。対象を、各温度評価時点でAEの出現について判定した。呼吸数及び血圧を1時間ごとに測定し、ECGを8時間後に行い、適切な場合対象を退院させた。診療所職員は、退院後24時間以内及び試験薬の最後の投与から14日後に全ての対象に電話することによって、安全性追跡調査を行った。

【０２２９】

試験エンドポイント。主要有効性エンドポイントは、ベースライン～8時間の温度差の時間荷重和($WSTD_{0\sim8}$)であり、荷重はそれぞれ2つの連続する時点間に経過した時間に等しかった。副次的エンドポイントは、ベースライン～2時間($WSTD_{0\sim2}$)、ベースライン～4時間($WSTD_{0\sim4}$)、ベースライン～6時間($WSTD_{0\sim6}$)、及び6～8時間($WSTD_{6\sim8}$)の温度差の荷重和を含んだ。各投薬後判定でのベースラインからの温度差、並びに正常温度(RSEの投与直前の温度)に達するまでの時間及び救急薬の投与までの時間によって測定される熱クリアランスまでの時間も評価した。2、3、4、5、6、7、及び8時間までに救急薬を必要とする対象の割合も報告した。試験薬の全般評価は、8時間の試験期間の終了時又は救急投与時に、0(非常に悪い)～5(優れている)の範囲の6点カテゴリースケールを使用して、対象に「この薬を解熱剤としてどのように評定するか?」と尋ねることによって行った。試験全体を通して安全性及び忍容性を、AE、AEに起因する中止、重篤なAE(SAE)、バイタルサイン、検査結果、及びECG記録の判定によりモニタリングした。

【０２３０】

事後分析を行い、FDCが単一構成成分IBU及びAPAPより有意に優れた効果を実証した早い処置後時点にわたる別個のWSTDに対するFDC処置効果を分析した。この分析は、処置の項並びに最初のRSE全量投与から無作為化までの時間及びベースライン温度の共変量を用いるANCOVAモデルを使用して行った。2つのWSTDエンドポイントを分析した:60、70、80、90、100、及び110分での温度値を使用する50～110分の処置後ウィンドウにおけるベースラインからのWSTD($WSTD_{50\sim110分}$)、並びに90、100、及び110分での温度値を使用する80～110分の処置後ウィンドウにおけるベースラインからのWSTD($WSTD_{80\sim110分}$)。

【０２３１】

結果。

参加者及びベースライン特性。合計607人の対象をスクリーニングし、290人を無作為化した。このうち273人の対象(94.1%)を、有効性についての主要解析対象(mITT)集団に含め、290人の対象が安全性解析対象集団を構成した。安全性解析対象集団において、試験を中止した23人の対象のうち21人(上記の11人を含む)は、RSEに関連するAEが原因で中止した。ベースライン特性は、群間で十分に均衡がとれていた(表14)。試験設計ごとに、示されている通り対象の全ては男性であった。試験集団の大部分(78.0%)は、白人であり、32.2歳の平均年齢を有した。

【０２３２】

【表１４】

表 14. 対象の人口統計及びベースライン特性				
	プラセボ (n=27)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n=81)	IBU 250 mg (n=83)	APAP 500 mg (n=82)
平均年齢、歳(SD)	28.7 (8.2)	33.2 (10.6)	32.3 (10.4)	32.3 (10.1)
人種、n (%)				
白人	19 (70.4)	67 (82.7)	63 (75.9)	64 (78.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (18.5)	9 (11.1)	18 (21.7)	12 (14.6)
アジア人	2 (7.4)	1 (1.2)	0	3 (3.7)
他	1 (3.7)	4 (4.9)	2 (2.4)	3 (3.7)
民族、n (%)				
ヒスパニック又はラテン系	2 (7.4)	4 (4.9)	4 (4.8)	3 (3.7)
ヒスパニックでもラテン系でもない	25 (92.6)	77 (95.1)	79 (95.2)	79 (96.3)
スクリーニング時のBMI、kg/m^2(SD)	27.13 (4.88)	27.23 (4.19)	27.83 (4.12)	27.87 (3.84)
RSE の最初の全量投与から無作為化までの平均時間、分(SD)	140.4 (53.7)	138.5 (42.1)	124.3 (40.6)	132.0 (44.3)
平均 RSE 合計投与量、ng(SD)	231.0 (58.0)	238.0 (51.4)	232.9 (57.1)	237.8 (54.4)
平均ベースライン温度、°F (SD)	100.87 (0.27)	100.91 (0.36)	100.95 (0.41)	101.05 (0.53)

【０２３３】

RSEの全量投与の服用から無作為化(すなわち口腔温度≧100.5°F[38.1℃])までの平均時間は、124.3～140.4分の範囲であった。

【０２３４】

有効性

主要エンドポイント。試験の経過にわたる各試験群の平均口腔温度を図10に示す。(ベースライン(0点)のLSMは、処置群の項及び最初のRSE全量投与から無作為化までの時間の共変量を用いるANCOVAモデルから算出した。ベースライン後のLSMは、処置群の項並びに最初のRSE全量投与～無作為化までの時間及びベースライン温度の共変量を用いるANCOVAモデルから算出した。([a] プラセボに対してP≦.05、[b] プラセボに対してP≦.01、[c] プラセボに対してP≦.001、[d] IBU250mgに対してP≦.05、[e] APAP500mgに対してP≦.05)。(P:0.05水準でプラセボより有意に良好、I:0.05水準でIBU250mgより有意に良好、A:0.05水準でAPAP650mgより有意に良好)。

【０２３５】

主要有効性パラメーターについて、プラセボ、FDC、IBU 250mg、及びAPAP 500mg群のLSM(SE)$WSTD_{0\sim8}$は、それぞれ9.42(0.89)、12.55(0.51)、11.65(0.51)、及び11.77(0.51)であった。FDCとプラセボとの差は統計的に有意であり(P=.002)、FDCは、IBU又はAPAP構成成分より数値的に良好であったが、統計的に良好ではなかった(表15)。IBU 250mg及びAPAP 500mg用量の両方は、プラセボより有意に良好であった(P〈.

05)。

【０２３６】

副次的エンドポイント。他の時間区間でのWSTDの結果を表15にまとめる。FDCは、0～2時間区間においてプラセボより有意に良好であったが($WSTD_{0\sim2}$、P=.004)、IBUもAPAPもプラセボと差がなかった。$WSTD_{0\sim4}$及び$WSTD_{0\sim6}$は、主要エンドポイントと同様のパターンを示し、FDC、IBU 250mg、及びAPAP 500mgは、全てプラセボより有意に良好であった。$WSTD_{6\sim8}$は、群のいずれかとプラセボとの差を示さなかった。

【０２３７】

【表１５】

表 15. ベースラインからの温度差の時間荷重和のまとめ。

	プラセボ (n=27)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n=81)	IBU 250 mg (n=83)	APAP 500 mg (n=82)
主要及び副次的 WSTD エンドポイント。				
$WSTD_{0\sim8h}$[a]				
平均(SD)	9.28 (6.39)	12.54 (5.52)	11.09 (6.35)	12.39 (6.28)
LSM (SE)	9.42 (0.89)	12.55 (0.51)	11.65 (0.51)	11.77 (0.51)
$WSTD_{0\sim2h}$				
平均 (SD)	-0.42 (1.83)	0.48 (1.83)	-0.19 (1.86)	0.21 (1.73)
LSM (SE)	-0.50 (0.27)	0.40 (0.16)	0.01 (0.15)	0.10 (0.15)
$WSTD_{0\sim4h}$				
平均 (SD)	1.79 (3.44)	3.69 (3.15)	2.61 (3.34)	3.41 (3.17)
LSM (SE)	1.72 (0.45)	3.60 (0.26)	2.98 (0.26)	3.14 (0.26)
$WSTD_{0\sim6h}$				
平均 (SD)	5.26 (4.83)	7.95 (4.24)	6.65 (4.79)	7.65 (4.60)
LSM (SE)	5.29 (0.64)	7.91 (0.37)	7.12 (0.37)	7.21 (0.37)
$WSTD_{6\sim8h}$				
平均 (SD)	4.96 (2.23)	5.69 (1.90)	5.49 (2.26)	5.84 (2.33)
LSM (SE)	5.09 (0.36)	5.76 (0.21)	5.60 (0.20)	5.61 (0.20)

ペアワイズ処置比較。						
	FDC IBU/APAP 250/500 mg 対 プラセボ	FDC IBU/APAP 250/500mg 対 IBU 250 mg	FDC IBU/APAP 250/500 mg 対 APAP 500 mg	IBU 250 mg 対 プラセボ	APAP 500 mg 対 プラセボ	IBU 250 mg 対 APAP 500 mg
$WSTD_{0\sim8h}$[a]						
処置差(95% CI)	3.14 (1.13, 5.15)	0.91 (-0.52, 2.33)	0.79 (-0.64, 2.21)	2.23 (0.22, 4.25)	2.35 (0.33, 4.37)	-0.12 (-1.54, 1.29)
P 値	.002[b]	.210	.280	.030[b]	.023[b]	.864
$WSTD_{0\sim2h}$						
処置差(95% CI)	0.90 (0.29, 1.51)	0.39 (-0.04, 0.82)	0.30 (-0.13, 0.74)	0.51 (-0.10, 1.13)	0.60 (-0.01, 1.21)	-0.09 (-0.52, 0.34)
P 値	.004[b]	.078	.172	.098	.054	.692
$WSTD_{0\sim4h}$						
処置差 (95% CI)	1.87 (0.86, 2.88)	0.61 (-0.10, 1.33)	0.45 (-0.27, 1.17)	1.26 (0.24, 2.27)	1.42 (0.40, 2.44)	-0.16 (-0.87, 0.55)
P 値	<.001[b]	.094	.217	.015[b]	.006[b]	.659
$WSTD_{0\sim6h}$						
処置差 (95% CI)	2.62 (1.16, 4.08)	0.79 (-0.25, 1.82)	0.70 (-0.34, 1.74)	1.83 (0.37, 3.29)	1.92 (0.45, 3.39)	-0.09 (-1.12, 0.94)
P 値	<.001[b]	.135	.186	.014[b]	.011[b]	.865
$WSTD_{6\sim8h}$						
処置差 (95% CI)	0.67 (-0.13, 1.48)	0.16 (-0.41, 0.73)	0.15 (-0.43, 0.72)	0.51 (-0.29, 1.32)	0.53 (-0.28, 1.34)	-0.01 (-0.58, 0.55)
P 値	.101	.582	.614	.212	.202	.965

[a] 主要有効性エンドポイント。
[b]1 番目の処置は 0.05 水準で 2 番目より有意に良好。

【０２３８】

FDCは、0～2時間区間においてプラセボより有意に良好であったが(WSTD$_{0～2}$、P=.04)、IBUもAPAPもプラセボと差がなかった。WSTD$_{0～4}$及びWSTD$_{0～6}$は、主要エンドポイントと同様のパターンを示し、FDC、IBU 250mg、及びAPAP 500mgは、全てプラセボより有意に良好であった。WSTD$_{6～8}$は、群のいずれかとプラセボとの差を示さなかった。

【０２３９】

他の評価。試験中の異なる時点での温度変化の分析において、FDCは、処置を施してから60分後に開始して、プラセボに対して対象の温度を有意に低下させた。プラセボに対する差は、5.5時間にわたるその後の各判定において有意なままであった(各判定についてP〈.05)。対照的に、有意な温度低下は、プラセボに対してIBU 250mgでは、100及び110分並びに2、2.5、及び3時間で(それぞれP〈.05)、APAP 500mgでは、100及び110分並びに2、2.5、3、4、及び4.5時間で示された。内毒素誘発熱は、IBU 250mgに対してFDCでは、60、90、及び110分で、APAP 500mgに対してFDCでは90分で有意に低下した。

【０２４０】

試験薬の演繹的全般評価について、「この薬を解熱剤としてどのように評定するか?」という質問に答えて、0～5(0=非常に悪い～5=優れている)の6点スケールで試験薬を評定するように対象に求めた。図11において、結果をパーセンテージとして提示する。[a] プラセボに対してP〈.05(連続変数として分析する場合のANCOVAモデルから(処置群の項及び共変量として最初のRSE全量投与～無作為化までの時間及びベースライン温度を用いる))、[b] プラセボに対してP=.05(カテゴリー変数として分析する場合のカイ二乗検定による)。

【０２４１】

全ての群における対象の大部分は、それらの試験薬を「良い」又は「非常に良い」解熱剤と評定した。カイ二乗分析において、IBU 250mgは、プラセボより有意に高く評定された(P=.050)。ANCOVA分析において、FDC及びIBU 250mg処置群の両方は、それらの処置をプラセボ群におけるものより有意に高く評定したが(それぞれP〈.05)、APAP 500mg群はそうでなかった。

【０２４２】

事後WSTD分析。FDCが単一構成成分に対して統計的優位性を示す早い時間区間(0～2時間)を確認するために、事後分析を行って、ベースライン後の50～110分及び80～110分の時間区間について処置群間のWSTDを決定した。この分析からの結果を表16に提示する。

【０２４３】

【表１６】

表 16. ベースラインからの温度差の時間荷重和のまとめ:早い時点の事後分析。						
	プラセボ(n=27)	FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n=81)		**IBU 250 mg (n=83)**	**APAP 500 mg (n=82)**	
早い時点の分析(事後)						
$WSTD_{50\sim110分}$						
平均(SD)	-0.22 (1.088)	0.41 (1.019)		-0.02 (1.094)	0.19 (1.023)	
LSM (SE)	-0.271 (0.15)	0.361 (0.09)		0.103 (0.09)	0.135 (0.09)	
$WSTD_{80\sim110分}$						
平均(SD)	-0.04 (0.559)	0.34 (0.490)		0.13 (0.586)	0.23 (0.540)	
LSM (SE)	-0.061 (0.08)	0.323 (0.05)		0.190 (0.05)	0.192 (0.05)	
ペアワイズ処置比較						
	FDC IBU/APAP 250 mg/ 500 mg 対 プラセボ	FDC IBU/APAP 250 mg/ 500 mg 対 IBU 250 mg	FDC IBU/APAP 250 mg/ 500 mg 対 APAP 500 mg	IBU 250 mg 対 プラセボ	APAP 500 mg 対 プラセボ	IBU 250 mg 対 APAP 500 mg
$WSTD_{50\sim110分}$						
処置差 (95% CI)	0.632 (0.28, 0.98)	0.258 (0.01, 0.51)	0.226 (-0.02, 0.48)	0.374 (0.02, 0.73)	0.406 (0.05, 0.76)	-0.032 (-0.28, 0.22)
P 値	<.001[a]	.042[a]	.076	.037[a]	.024[a]	.801
$WSTD_{80\sim110分}$						
処置差 (95% CI)	0.383 (0.20, 0.57)	0.133 (0.00, 0.26)	0.131 (0.00, 0.26)	0.251 (0.07, 0.43)	0.253 (0.07, 0.44)	-0.002 (-0.13, 0.13)
P 値	<.001[a]	.045[a]	.049[a]	.008[a]	.007[a]	.972
[a]1 番目の処置は 0.05 水準で 2 番目より有意に良好。						

【０２４４】

表に示される通り、FDCは、プラセボ(P〈.001)及びIBU(P=.042)と比較して$WSTD_{50\sim110分}$の統計的に有意な処置差をもたらし、FDCについて、APAPに対して有意性の傾向が見出された(P=.076)。80～110分ベースライン後比較について、FDCは、プラセボ(P〈.001)、IBU(P=.045)、及びAPAP(P=.049)より統計的に優位であった。

【０２４５】

安全性及び忍容性

内毒素投与期間中の処置中に出現したAE(TEAE)。合計290人の対象(100%)がRSE投与期間中にRSEに起因するTEAEを報告した。これらのAEのうち最もよくみられたものは、281人(96.9%)の対象における悪寒及び236人(81.4%)の対象における振戦であり、これらのAEは処置群間で概して同様であった。他のTEAEは、181人(62.4%)における頭痛、117人(40.3%)における疼痛、80人(27.6%)におけるHR増加、66人(22.8%)における悪心、49人(16.9%)における倦怠、及び35人(12.1%)における筋肉痛を含み、これらは処置群間で同様のパーセンテージで報告された。1人の対象だけ(0.3%)が、RSE投与期間中にRSEに起因しないTEAEを報告した(IBU 250mg群、注入に伴う反応)。

【０２４６】

試験薬処置期間中のTEAE。290人の対象のうち合計223人(76.9%)が、試験薬処置期間中にRSEに関連すると考えられるAEを報告した。これらのAEのうち最もよくみられたものは、129人(44.5%)におけるHR増加、100人(34.5%)における発熱、62人(21.4%)における低血圧、32人(11.0%)における悪心、及び31人(10.7%)における頭痛であり、どれも重篤でなかった。発熱は、FDC又はAPAP 500mg(それぞれ29.9%)よりプラセボ及びIBU

250mg処置群(各群41.4%)における対象の高いパーセンテージによって報告された。それぞれ32人(11.0%)及び31人(10.7%)の対象によって報告されたRSEに起因する悪心及び頭痛も、FDC(それぞれ8.0%及び6.9%)及びAPAP 500mg(それぞれ9.2%及び5.7%)処置群と比較した場合、プラセボ(それぞれ20.7%及び24.1%)及びIBU 250mg(それぞれ12.6%及び14.9%)で処置された参加者において高いパーセンテージで報告された。290人の対象のうち合計21人(7.2%)が、試験からの離脱につながる、RSEに起因するTEAE(嘔吐及び発熱)を報告した(プラセボ、FDC、IBU、及びAPAP処置群においてそれぞれ4人[13.8%]、6人[6.9%]、5人[5.7%]、及び6人[6.9%]の対象)。

【０２４７】

考察。

この試験は、プラセボと比較して、主要エンドポイントである$WSTD_{0\sim8}$に対するFDC IBU/APAP 250mg/500mgの単回経口投与の統計的優位性を実証し、これにより解熱薬としてのFDCの有効性が確認された。IBU 250mg及びAPAP 500mg単独も、このアウトカムに対してプラセボより統計的に優位であった。

【０２４８】

FDCは、個々の単一構成成分単独と比較して主要エンドポイントについて統計的有意性を示さなかったが、個々の単一構成成分に対して数値的優位を示した。

【０２４９】

副次的エンドポイントである$WSTD_{0\sim2}$について、FDCは、プラセボより統計的に優位であったが、IBU 250mgもAPAP 500mgもそうでなかった。追加の分析は、IBU 250mgの100分～3時間及びAPAP 500mgの100分～4.5時間と比較して、FDC処置が、プラセボと比べて投与後60分～5.5時間で対象の温度を有意に低下させることを見出した。別個の早いWSTD時間区間を判定する事後分析は、FDCが50～110分でIBU 250mgより優れており、80～110分でIBU及びAPAPの両方より優れていることを示した。

【０２５０】

子供における、組み合わせたIBU及びAPAPの以前の試験(Malya RR, “Does combination treatment with ibuprofen and acetaminophen improve fever control?,” Ann Emerg Med. 2013;61:569-570；Paul IM et al., “Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children,” Clin Ther. 2010;32:2433-2440；及びPurssell E, “Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone,” Arch Dis Child. 2011;96:1175-1179を参照)と合わせると、これらの結果は、FDCが、どちらかの単一構成成分より解熱の早い開始を有し、熱を下げるのに効果的であり、長い作用持続時間を有することを示唆する。

【０２５１】

この試験においては、誘発熱モデルを使用してFDC IBU/APAP 250mg/500mgの解熱活性を判定した (Suffredini AF and Noveck RJ, “Human endotoxin administration as an experimental model in drug development,” Clin Pharmacol Ther. 2014;96:418-422を参照)。RSEの使用は、試験目的で臨床設定において再現され得る熱をもたらす。実際、RSEは、特に試験設計の標準化において製薬会社及び生物医学研究者を支援するために、米国国立アレルギー感染症研究所及び米国食品医薬品局によって開発された。自然主義的熱試験は好ましい可能性があるが、そのような試験の実行に対するいくつかのロジスティック障壁があり、その一番は熱がある成人対象を募集することであり、なぜなら個人は、臨床試験への登録のために報告するより自分で処置する可能性が高いからである。他の課題は、ウイルス及び細菌感染症の発生率及び重症度の季節変動、並びに対象が、処置に無作為化される時点でそれらの病気の異なる段階におり、異なる起源の病気を有している可能性があるという事実を含む。これらの因子の全ては、結果を混乱させ得る及び/又は多様性の増加ゆえに試験に必要な対象の数を増加させ得る。

【０２５２】

この試験の制限は、以前の試験で使用されたものより強力と思われるRSEバッチ(RSE関

連有害事象の頻度及びより早い開始によって証明される通りである)の投与に使用される、より保守的な手法が、プラセボ群における対象の51.9%が観察期間中に正常温度に戻ったという事実によって証明される通り、8時間の処置後観察期間にわたり持続しない、熱のより低く短い持続時間を招いた可能性があるということである。これは次に、プラセボからの積極的処置の統計的分離(下側感度)及び積極的処置のそれぞれの統計的分離(上側感度)の観察に関してモデル感度を制限した可能性がある。試験登録に使用された制限された基準ゆえに、これらの結果は、医学的合併症を有する発熱患者、18歳より若齢又は55歳より老齢の人、及び女性に一般化することはできない。それでもデータは、FDCが、同じ用量の個々の構成成分より早い熱の低下をもたらす有効な解熱薬であることを示している。

【０２５３】

この試験で報告されたAEの大部分は、RSEに原因があった。これらの事象の全ては、強度が軽度～中等度であった。全体で、FDC配合物は、誘発熱を有するその他の点では健康な対象において安全であり、概して十分に忍容されることが示され、この試験で確認されたFDCについての新たな安全性の懸念はなかった。

【０２５４】

結論。

この試験は、IBU 250mg/APAP 500mgのFDCが0～8時間にわたりプラセボより有意に良好に熱を下げることを実証した。加えて、FDCは、この期間にわたり両方の単一構成成分より数値的に良好であったが、この主要エンドポイントについて統計的有意性に達せず、同様の傾向は、所定の有効性エンドポイントの大部分の間で観察された。FDCは、0～2時間にわたりプラセボより統計的に有意に優れていたが、IBU及びAPAP単独はそうではなく、FDCが解熱のより早い開始をもたらし得ることを示唆する。この結論は、FDCが50～110分でIBU 250mgより優れており、80～110分でIBU 250mg及びAPAP 500mgの両方より優れていることを示した事後分析の結果によって支持される。この試験におけるTEAEの発生率は非常に低く、FDCが安全で、概して十分に忍容されることを示した。FDC IBU/APAP 250mg/500mgは、同等の用量のIBU及びAPAP単一構成成分より迅速な開始及び長い持続時間を伴う、熱のための別の効果的な処置選択肢をもたらし得る。

【０２５５】

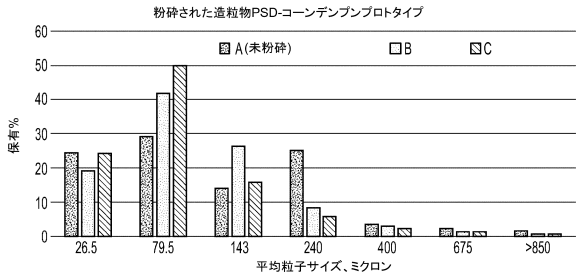
したがって、FDC及び各々の単一構成成分は、プラセボより優れた熱の低下をもたらした。誘発熱において、単剤療法に対してFDCでは、より早く、より長い解熱が発生した。

【０２５６】

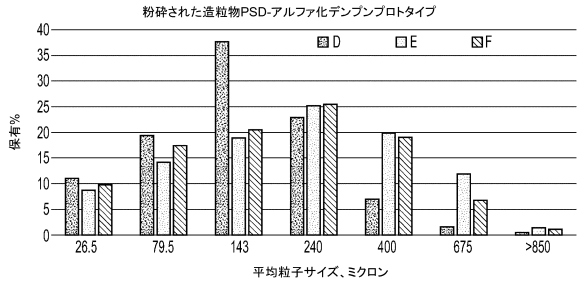
略語	
AE	有害事象
ANCOVA	共分散分析
APAP	アセトアミノフェン
BMI	ボディマス指数
CI	信頼区間
COX	シクロオキシゲナーゼ
Diff	差
ECG	心電図
FDC	固定用量配合剤
H	時間
HR	心拍数
IBU	イブプロフェン
IV	静脈内
LSM	最小二乗平均
mITT	修正された治療の意図
N/A	該当なし
NMDA	*N*-メチル-D-アスパラギン酸
NR	達せず
RSE	参照標準内毒素
SAE	重篤な AE
SD	標準偏差
SE	標準誤差
PID[11]	11 点数値疼痛重症度評定スケールに基づく疼痛強度差
PSR	疼痛重症度評定
SD	標準偏差
SE	標準誤差
$SPID[11]_{0\sim8}$	ベースライン～8 時間の区間における 11 点数値疼痛重症度評定スケールに基づく PID スコアの時間荷重和
$SPID[11]_{0\sim8/0\sim24}$	8 又は 24 時間にわたる疼痛強度差の時間荷重和
TEAE	処置中に出現した有害事象
TOTPAR	疼痛緩和評定スコアの時間荷重和
$TOTPAR_{0\sim2}$	0～2 時間にわたる疼痛緩和評定スコアの時間荷重和
$TOTPAR_{0\sim6}$	0～6 時間にわたる疼痛緩和評定スコアの時間荷重和
$TOTPAR_{0\sim8}$	0～8 時間にわたる疼痛緩和評定スコアの時間荷重和
$TOTPAR_{0\sim8}$	0～8 時間にわたる疼痛緩和評定スコアの時間荷重和
$TOTPAR_{0\sim12}$	0～12 時間にわたる疼痛緩和評定スコアの時間荷重和
Tx	処置
Vs.	対
WSTD	温度差の荷重和
$WSTD_{0\sim2}$	ベースライン～2 時間の温度差の荷重和
$WSTD_{0\sim4}$	ベースライン～4 時間の温度差の荷重和
$WSTD_{0\sim6}$	ベースライン～6 時間の温度差の荷重和
$WSTD_{0\sim8}$	ベースライン～8 時間の温度差の荷重和
$WSTD_{6\sim8}$	6～8 時間の温度差の荷重和
$WSTD_{50\sim110}$	50～110 分の処置後ウィンドウにおけるベースラインからの温度差の荷重和
$WSTD_{80\sim110}$	80～110 分の処置後ウィンドウにおけるベースラインからの温度差の荷重和

【図面】

【図１Ａ－１Ｂ】

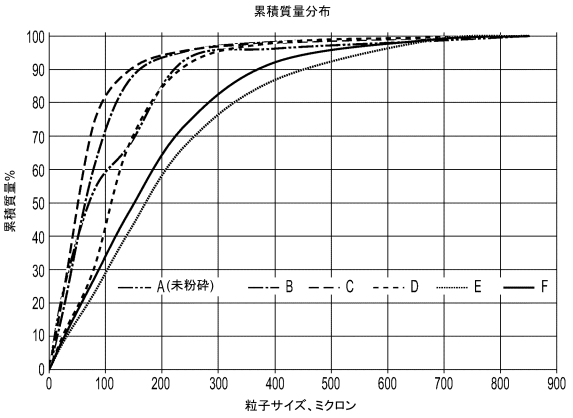


1A

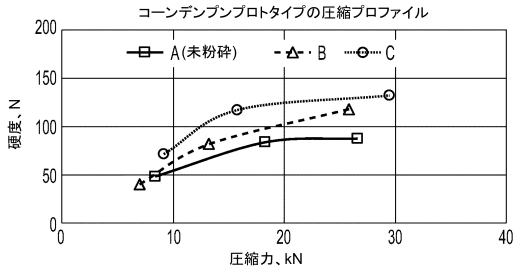


1B

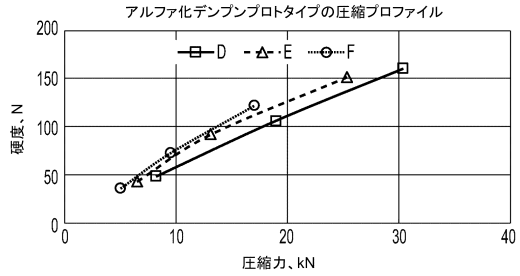
【図２】



【図３Ａ－３Ｂ】

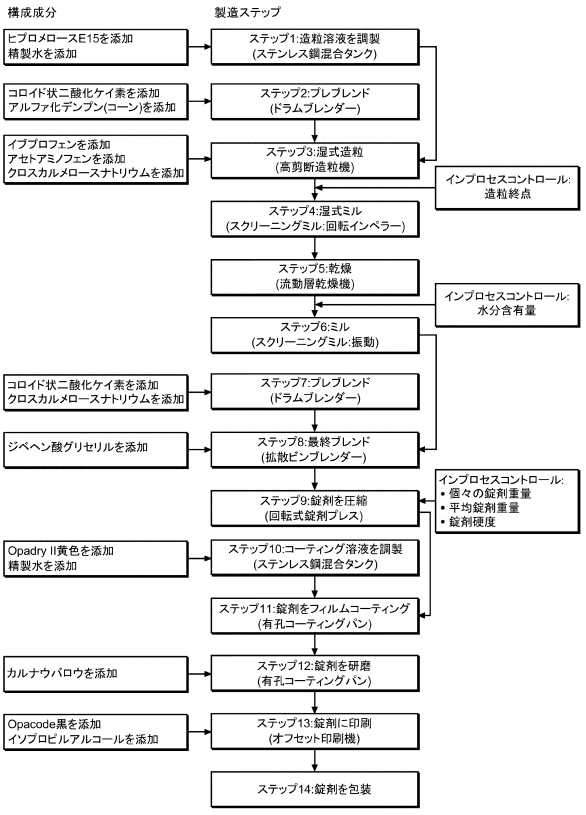


3A

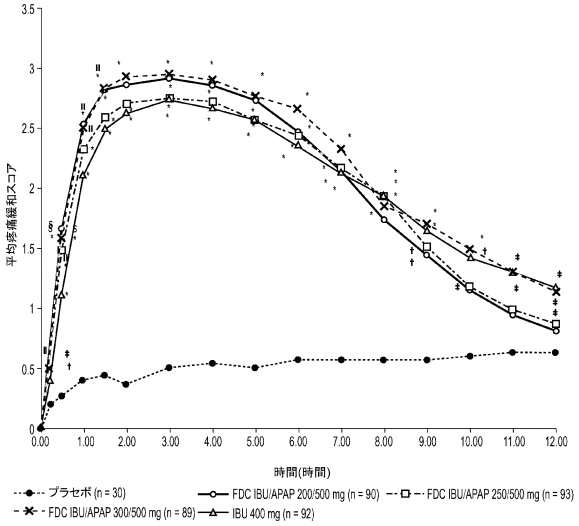


3B

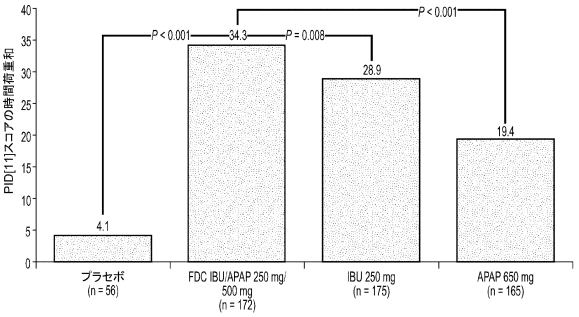
【図４】



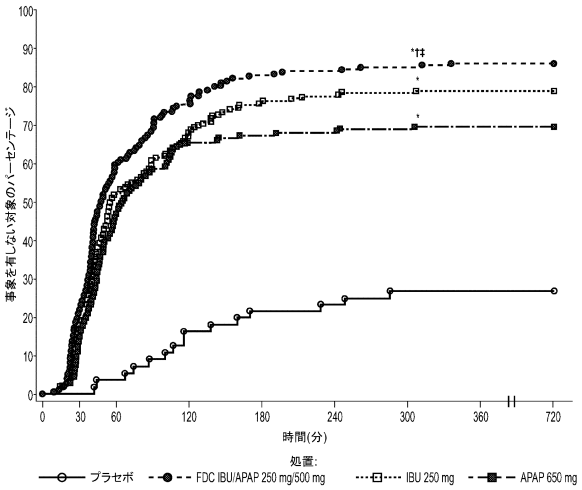
【図５】


平均疼痛緩和スコア
時間(時間)
プラセボ (n = 30)
FDC IBU/APAP 200/500 mg (n = 90)
FDC IBU/APAP 250/500 mg (n = 93)
FDC IBU/APAP 300/500 mg (n = 89)
IBU 400 mg (n = 92)

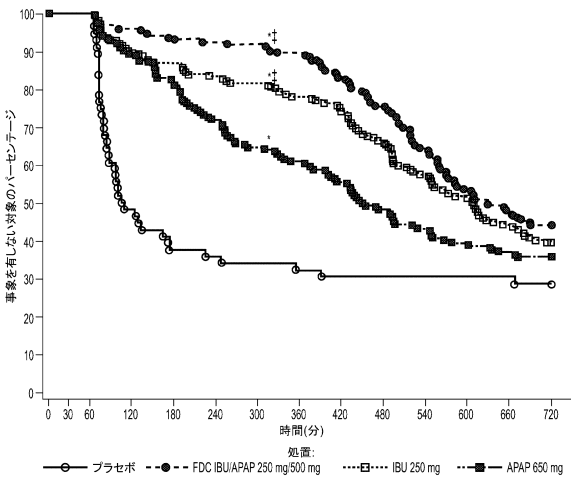
【図６】


PID[11]スコアの時間重み和
P < 0.001
P = 0.008
P < 0.001
4.1
34.3
28.9
19.4
プラセボ (n = 56)
FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg (n = 172)
IBU 250 mg (n = 175)
APAP 650 mg (n = 165)

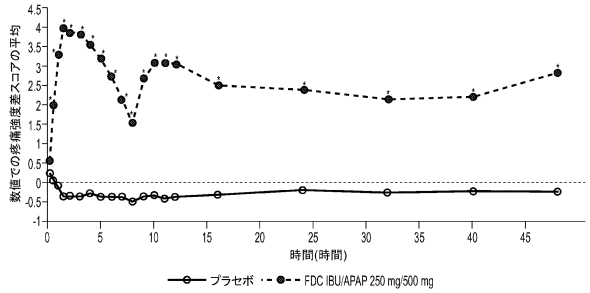
【図７Ａ】


事象を有しない対象のパーセンテージ
時間(分)
処置:
プラセボ
FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg
IBU 250 mg
APAP 650 mg

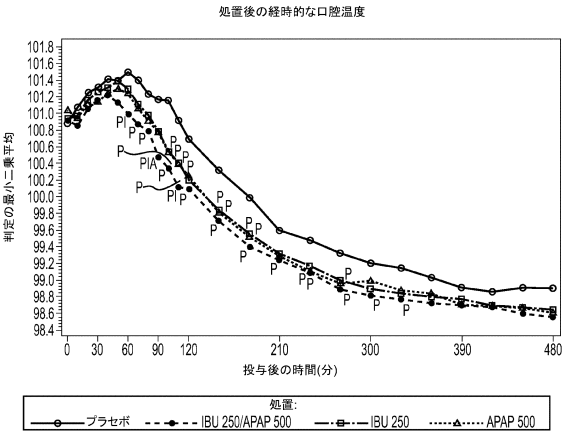
【図７Ｂ】


事象を有しない対象のパーセンテージ
時間(分)
処置:
プラセボ
FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg
IBU 250 mg
APAP 650 mg

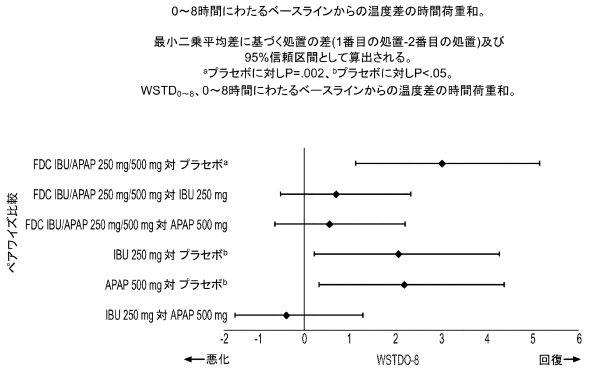
【図８】


数値での疼痛強度差スコアの平均
時間(時間)
プラセボ
FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg

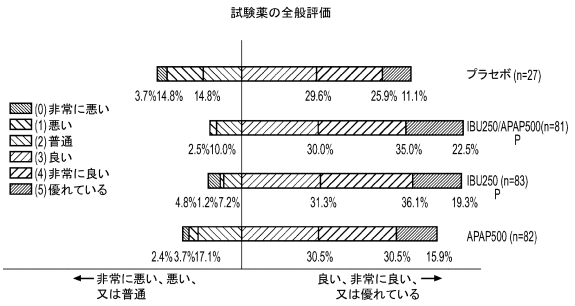
【図９】


処置後の経時的な口腔温度
判定の最小二乗平均
投与後の時間(分)
処置:
プラセボ
IBU 250/APAP 500
IBU 250
APAP 500

【図１０】


0～8時間にわたるベースラインからの温度差の時間荷重和。
最小二乗平均差に基づく処置の差(1番目の処置-2番目の処置)及び
95%信頼区間として算出される。
aプラセボに対しP=.002、bプラセボに対しP<.05。
WSTD0~8、0～8時間にわたるベースラインからの温度差の時間荷重和。
ペアワイズ比較
FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg 対 プラセボa
FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg 対 IBU 250 mg
FDC IBU/APAP 250 mg/500 mg 対 APAP 500 mg
IBU 250 mg 対 プラセボb
APAP 500 mg 対 プラセボb
IBU 250 mg 対 APAP 500 mg
悪化
WSTDO-8
回復

【図１１】


試験薬の全般評価
(0) 非常に悪い
(1) 悪い
(2) 普通
(3) 良い
(4) 非常に良い
(5) 優れている
プラセボ (n=27)
3.7%14.8% 14.8% 29.6% 25.9% 11.1%
IBU250/APAP500(n=81)
P
2.5%10.0% 30.0% 35.0% 22.5%
IBU250 (n=83)
P
4.8%1.2%7.2% 31.3% 36.1% 19.3%
APAP500 (n=82)
2.4%3.7%17.1% 30.5% 30.5% 15.9%
非常に悪い、悪い、又は普通
良い、非常に良い、又は優れている

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
Ａ６１Ｋ　47/36　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/36	
Ａ６１Ｋ　47/38　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１

(72)発明者　ケルステイン，デビッド，エリス
アメリカ合衆国　０８８０７　ニュージャージー州，ブリッジウォーター，リーディング　サークル　５０１
(72)発明者　キンター，ケビン，スコット
アメリカ合衆国　２３２２０　バージニア州，リッチモンド，シャーウッド　アベニュー　１２１１
(72)発明者　ショー，ボニー，ルネ
アメリカ合衆国　２３２２０　バージニア州，リッチモンド，シャーウッド　アベニュー　１２１１

審査官　今村　明子

(56)参考文献　国際公開第２０１９／１０８１４７（WO，Ａ１）
ポーランド国特許発明第１９５９６６（ＰＬ，Ｂ１）
特表２００９－５０８９１６（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５０５８８９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）